Die Normvarianten menschlicher Chromosomen

Von G. Schwanitz, Erlangen

1977

peri med

Verlag Dr. med. D. Straube, D-8520 Erlangen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548420_0044

Die Normvarianten menschlicher Chromosomen

(ihre humangenetische, klinische und forensische Bedeutung)

Von G. Schwanitz, Erlangen

peri med

Verlag Dr. med. D. Straube, D-8520 Erlangen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ISBN: 3-921222-24-9

Copyright 1976 by perimed Verlag Dr. med. D. Straube,
D-8520 Erlangen, Printed in Germany

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

Druck: Druckerei S. Kriegelstein, Bierlachweg 37, D-8520 Erlangen

Vorwort:

Seit Beginn der heutigen Chromosomenforschung beim Menschen ist bekannt, daß einzelne menschliche Chromosomen morphologische Varianten (variable Regionen) aufweisen. Diese nach Einführung neuer Färbemethoden exakt definierbaren Normvarianten oder chromosomalen Polymorphismen sind erblich, und ihre Weitergabe ist mit der Vererbung mendelnder Merkmale vergleichbar. Normvarianten sind damit für die Zwillingsdiagnose und für die Abstammungsbegutachtung von entscheidender Bedeutung. Für die klinische und für die pränatale Diagnostik und die daran anschließende genetische Beratung sind sie heute unentbehrlich geworden.

Bei der Zwillingsdiagnose kommt den Normvarianten der gleiche Beweiswert zu wie den Blutmerkmalen. Für die Abstammungsbegutachtung stellt die Analyse von Normvarianten eine Untersuchungsmethode dar, die ebenso wie das Blutgruppengutachten - unabhängig vom Alter des Kindes - einen positiven Abstammungsnachweis oder auch einen Ausschluß ermöglicht. Im Bereich der pränatalen Diagnostik angeborener Chromosomenstörungen gibt die Bestimmung von Normvarianten eine sichere Gewähr für die Analyse des kindlichen Karyotyps und damit eine Grundlage für die genetische Beratung. Auch eine sichere Klärung fraglicher Fälle von Inzest und Vergewaltigung ist mit Hilfe der Bestimmung der Normvarianten möglich.

Die vorliegenden Untersuchungen umfassen ein Gesamtkollektiv von 5 000 Personen (4030 Probanden und 970 Familienangehörige), die in den letzten Jahren von Frau Dr. S c h w a n i t z chromosomal untersucht werden konnten. Als wichtige Ergebnisse werden neue Daten vorgelegt über die Häufigkeit, die Mutationsrate und über die Struktur der Normvarianten sowie deren Beziehungen zu angeborenen Chromosomenstörungen. Diese Daten stellen für die Praxis der genetischen Beratung und der forensischen Beurteilung strittiger Vaterschaften ein unentbehrliches System von Bezugsgrößen dar.

Erlangen, im Juli 1977 Prof. Dr. med. G. Koch

Herrn Professor Dr. L. Horbach, Vorstand des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation, und seinem Mitarbeiter, Herrn Dr. G. Hommel, bin ich für die Beratung und Hilfen bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Bewilligung einer Sachbeihilfe zur Durchführung der cytogenetischen Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis:

Seite

1. Einführung 1

1.1. Die Entwicklung verschiedener cytogenetischer Untersuchungsmethoden und ihre Aussagemöglichkeiten.

1.2. Die Normvarianten des menschlichen Karyotyps. 2

1.3. Untersuchungen zur Häufigkeit menschlicher Chromosomenpolymorphismen 4

1.4. Häufigkeiten und Bedeutung von Polymorphismen bei Patienten mit primärer Chromosomenstörung. 6

1.5. Chromosomenstörungen und Normvarianten in ihrer Bedeutung für die Vaterschaftsbegutachtung. 7

1.6. Problemstellungen. 11

2. Probandenauswahl und Methodik 12

2.1. Zusammensetzung des Probandenkollektivs

2.2. Kulturmethoden und Darstellung der Chromosomen nach verschiedenen Techniken 15

2.3. Definition und Beschreibung der untersuchten Polymorphismen 16

2.4. Versuche zur Induktion sekundärer Chromosomenaberrationen und Lokalisation der Aberrationsstellen. 23

Seite

3. Ergebnisse 25

3.1. Die Häufigkeit von Polymorphismen im untersuchten Kollektiv.

3.1.1. Befunde bei Normalpersonen. 34

3.1.2. Befunde bei klinisch belasteten Gruppen.

3.1.2.1. Patienten mit Down-Syndrom (Trisomie-21). 35

3.1.2.2. Eltern von Patienten mit Trisomie-21.

3.1.2.3. Patienten mit anderen autosomalen Aneuploidien.

3.1.2.4. Patienten mit gonosomalen Aneuploidien.

3.1.2.5. Patienten mit Chromosomenmosaiken. 36

3.1.2.6. Patienten mit unbalancierten Strukturstörungen.

3.1.2.7. Personen mit balancierten Strukturstörungen. 37

3.1.2.8. Patienten, die gleichzeitig eine Strukturstörung und eine Aneuploidie aufweisen.

3.1.2.9. Patienten mit multiplen Mißbildungen und/oder Dysplasien bei normalem Karyotyp.

3.1.2.10. Eltern von Patienten mit multiplen Mißbildungen bei normalem Karyotyp. 38

3.1.2.11. Patienten mit intersexuellem oder mißgebildetem Genitale

Seite

3.1.2.12. Ehepaare mit Aborten 38

3.1.2.13. Personen mit pathologischem Knochenmarksbefund. 39

3.2. Vergleich der Gruppe klinisch belasteter Personen untereinander und mit der Gruppe der Normalpersonen.

3.3. Verteilung und Weitergabe der Polymorphismen in Familien. 40

3.3.1. Vergleich von Y-Chromosomen. 41

3.3.2. Stammbaumanalysen

3.3.3. Zwillingsuntersuchungen. 42

3.3.4. Untersuchungen im Rahmen von Vaterschaftsgutachten.

3.3.5. Pränatale Diagnostik und chromosomale Varianten. 43

3.4. Kombination von Strukturstörungen und Polymorphismen 45

3.5. Inter- und intrachromosomale Verteilung induzierter sekundärer Chromosomenaberrationen.

Seite

3.5.1. Verteilung der Störungen auf Banden, Zwischenbanden und variable Abschnitte. 47

3.5.2. Vergleich der gefundenen Störungsmaxima mit den Stellen häufigster Strukturstörungen.

3.5.3. Vergleich der Störungsmaxima mit der Lage der Polymorphismen. 48

3.5.4. Vergleich der Störungsmaxima in variablen Abschnitten bei verschiedenen clastogenen Substanzen.

4. Diskussion. 49

5. Zusammenfassung. 54

6. Literaturverzeichnis. 59

7. Tabellarischer Anhang. 68

1. Einführung

1.1. Die Entwicklung verschiedener cytogenetischer Untersuchungsmethoden und ihre Aussagemöglichkeiten.

Bereits vier Jahre nach der ersten Analyse des menschlichen Karyotyps (Tjio und Levan 1956, Ford und Hamerton 1956) wurde von Polani und Mitarbeitern (1960) die erste strukturelle Anomalie des menschlichen Karyotyps beschrieben. Es handelte sich dabei um eine Translokation akrozentrischer Chromosomen. In den folgenden Jahren wurden in zunehmendem Maße morphologische Anomalien beschrieben, die Patienten mit geistigen und körperlichen Auffälligkeiten, aber teilweise in balancierter Form auch gesunde Personen zeigten.
Bereits zu Beginn der 60iger Jahre (Ferguson-Smith et al. 1962, Wald und Turner 1964) stellten jedoch die Untersucher fest, daß ein Teil der morphologischen Veränderungen in Familien in gleicher Form bei den klinisch auffälligen Ausgangsprobanden wie auch bei verschiedenen gesunden Familienangehörigen vorlagen (Makino et al. 1966, Ito und Makino 1966). Besonders traf dieses für die sekundäre Einschnürung im kurzen Arm des Chromosoms 17 zu, die häufig zunächst als Satellitentranslokation angesehen wurde, und leider heute noch teilweise so definiert wird, ebenso wie auf die Längenvariationen des Y-Chromosoms (Abb. 1, 4).
In den 60iger Jahren war es vielfach schwer, zwischen pathologischen Strukturveränderungen und Normvarianten oder Polymorphismen zu unterscheiden. Findet man bei einem Kind mit geistig-statischer Retardierung und multiplen Mißbildungen und/oder Dysplasien z.B. ein gegenüber dem homologen Partner verlängertes Chromosom 16 (s.Abb.1) und findet man das gleiche auffällige Chromosom bei einem der Eltern, so könnte einmal eine Normvariante ohne Bezug zum Krankheitsbild des Probanden vorliegen. Es könnte sich aber auch um eine reziproke Translokation handeln, beim Kind in unbalancierter Form, beim entsprechenden Elter balanciert, wobei das 2. Translokationschromosom mit den damals zur Verfügung stehenden

Methoden nicht nachweisbar war. Es konnten daher auch in einzelnen Fällen Veränderungen, die ursprünglich als Normvarianten angesehen worden waren, später auf Grund neuerer Methoden als echte Aberrationen gedeutet werden. Diese Schwierigkeiten können als überwunden angesehen werden, seit es nach Einführung der Bandenfärbung menschlicher Chromosomen nach verschiedenen Techniken (Paris Conference, 1971) möglich wurde, Strukturstörungen sicher von Strukturvarianten zu unterscheiden (Abb. 5).

1.2. Die Normvarianten des menschlichen Karyotyps.

Strukturelle Veränderungen der menschlichen Chromosomen werden dann als Normvarianten oder Polymorphismen bezeichnet, wenn Veränderungen in diesem Abschnitt ohne erkennbaren genetischen Effekt sind.
Sie tragen mit dazu bei, Chromosomen, die diese Varianten tragen, zu kennzeichnen.
Einige dieser Varianten entstehen durch streckenweise Spiralisierungsstörung der Chromatiden (16q, 17p, Fp oder q).
Andere betreffen die Satellitenfäden oder die Größe und Anzahl der Satelliten selber.
Ein großer Teil jedoch ist lokalisiert in heterochromatischen Regionen des Centromerbereichs verschiedener Chromosomen (1, 3, 4, 9, 13, 14, 15, 16, 21, 22). Eine weitere Variante betrifft den terminalen Abschnitt der langen Arme des Y-Chromosoms. Es handelt sich hierbei um eine Variante, die typisch für den Menschen ist und bei anderen Primaten, abgesehen vom Gorilla, fehlt.
Varianten sind damit Strukturveränderungen ohne nachweisbare genetische Bedeutung, die charakteristische Färbungen mit bestimmten Kernfarbstoffen und eine bestimmte Position im Chromosom aufweisen (Paris Conference 1971, Standardisation in human cytogenetics).

Untersuchungen zur chemischen Natur variabler Abschnitte, die heterochromatische Zonen darstellen, haben gezeigt, daß sie Satelliten-DNS-Fraktionen enthalten, die reich an A-T Basenpaaren sind (Ganner und Evans 1971, Gosden et al. 1974). Nach verschiedenen Vorbehandlungen dieser Regionen ergab sich, daß sie durch Alkali extrahierbare, saure, nicht-Histon-Proteine enthalten (Howell und Denton 1976).
Dutrillaux und Mitarbeiter (1976) fanden, daß die heterochromatischen Abschnitte der Chromosomen 1, 16 und Y sowie die kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen 2 Formen von DNS enthalten können, die zu verschiedenen Zeiten replizieren. Die eine könnte der Satelliten DNS entsprechen, eine spezifische Thymidin-Verteilung zeigen und früh replizieren. Die andere würde keine spezifische Thymidin-Verteilung aufweisen und später replizieren. Die Variante des Chromosoms 9 schien nach den erhobenen Befunden nur spät repliziert zu sein.
Bei autoradiographischen Untersuchungen sind die meisten polymorphen Regionen spät replizierend.

Über die Häufigkeit der verschiedenen Normvarianten liegen bereits mehrere Arbeiten vor, die aber teilweise stark voneinander abweichende Angaben bringen. Es seien daher im folgenden nur beispielhaft einige Werte für die häufigsten Polymorphismen der Autosomen aufgeführt:
Für die Variante Dp+ liegen die Angaben zwischen 2,6 und 16,5 % (Lubs und Ruddle 1970, Zankl und Zang 1971, Hamerton et al. 1972, Mikelsaar et al. 1973), für die Variante Gp+ zwischen 2,9 und 8,5 % (Lubs und Ruddle 1970, Zankl und Zang 1971, Hamerton et al. 1972, Mikelsaar et al. 1973),für 1q+ zwischen 0,06 und 8,8 % (Nielsen et al. 1974, Tüür et al. 1974, Ferguson-Smith et al. 1975, Buckton et al. 1976), für 9 q+ zwischen 0,1 und 5,7 % (Madan et al. 1974, Nielsen et al. 1974, Mikelsaar et al. 1975) und für 16 q+ zwischen 0,1 - 1,2 % und 3,3 % (Nielsen et al. 1974, Lubs und Ruddle 1970). Diese unterschiedlichen Häufigkeitsangaben sind offensichtlich teilweise auf verschiedene Methoden und Beurteilungsmaßstäbe zurückzuführen.

1.3. Untersuchungen zur Häufigkeit menschlicher Chromosomenpolymorphismen

Die ersten umfangreichen Untersuchungen an Populationen von unausgelesenen gesunden Personen wurden Mitte der 60iger Jahre in Edinburgh durchgeführt (Jacobs et al. 1964, Court Brown et al. 1966, 1967, 1969, Jacobs et al. 1970). Durch sie war es erstmals möglich, Vorstellungen von der tatsächlichen Häufigkeit chromosomaler Anomalien und Varianten zu gewinnen und ihre Lokalisation auf bestimmten Chromosomen des Karyotyps zu prüfen. Weitere Untersuchungen an gesunden Neugeborenen und an Erwachsenen-Populationen wurden dann in New Haven angestellt (Lubs und Ruddle 1970, 1971).

Die gefundenen Häufigkeiten wichen in den beiden Untersuchungsgruppen sehr stark voneinander ab. In der Edinburgher Studie wurden autosomale Varianten bei etwa 2 % der Probanden nachgewiesen und 2 % Y-Varianten bei den Männern. Demgegenüber wurden in der New-Haven-Studie etwa 30 % Probanden mit autosomalen Polymorphismen beschrieben. Die Autoren gaben allerdings später selber niedrigere Werte an (etwa 25 % für weiße Amerikaner).

Die Schwierigkeit lag hier offensichtlich in der Definition der Polymorphismen begründet.

Starke rassische Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Varianten zeigten die Arbeiten von Starkman und Shaw (1967), von Lubs und Ruddle (1971), sowie von Müller und Klinger (1975). In allen Untersuchungen aus den USA lag die Anzahl der Varianten bei Negriden deutlich höher als bei Weißen.

Nach Einführung der verschiedenen Techniken zur Darstellung eines spezifischen Bandenmusters menschlicher Chromosomen (Caspersson et al. 1970, Sumner et al. 1971, Arrhigi und Hsu 1971, Dutrillaux und Lejeune 1971), wurde es möglich, die Anzahl der bekannten Polymorphismen zu erweitern (Abb. 5) und zusätzlich ihre genauere Lokalisation vorzunehmen (Caspersson et al. 1970, Schnedl 1971). Mikelsaar et al. (1973) verglichen Polymorphismen, die sie mit konventionellen Färbemethoden nachgewiesen hatten,mit Befunden nach Fluoreszenzfärbung bei den gleichen Personen. Sie konnten

damit zeigen, daß alle untersuchten Varianten auch mit der neuen Technik nachweisbar waren.

Craig-Holmes und Mitarbeiter (1973) untersuchten Heterochromatin-Varianten mit der C-Banden-Technik. Sie prüften neben der Häufigkeit der Varianten bei verschiedenen Individuen Unterschiede in der Ausprägung der Varianten bei verschiedenen Mitosen eines Individuums. In der intraindividuellen Variabilität fanden sie einen Durchschnittswert von 8 %, der als wahrscheinlich artifiziell gedeutet wurde, obwohl eine echte biologische Variation nicht ganz ausgeschlossen werden konnte. Die Prüfung der Häufigkeit von C-Varianten bei den 20 untersuchten Personen ergab insgesamt 31 Varianten.

Geraedts und Pearson (1974) untersuchten Fluoreszenz-Polymorphismen in der holländischen Bevölkerung. Bei 221 Probanden fanden sich durchschnittlich 4 Polymorphismen pro Person.

Die Häufigkeiten der Fluoreszenz-Polymorphismen stimmten in den Untersuchungen für Osteuropäer (Mikelsaar 1973) und Holländer (Geraedts und Pearson 1974) mit jeweils ungefähr 30 % weitgehend überein.

McKenzie und Lubs (1975) untersuchten 77 normale Neugeborene aus Colorado mit Fluoreszenz- und Heterochromatinfärbung der Chromosomen. Sie fanden durchschnittlich 5,08 $\pm$ 0,23 Varianten pro Individuum.

Entsprechende Häufigkeiten fanden Müller und Mitarbeiter 1975 bei der Untersuchung von 376 Neugeborenen in New York, die aus einer Serie zur Prüfung der Wirkung von Antikonzeptiva der Mutter auf den Fetus stammten. 1976 wurden wiederum 2 größere Untersuchungen von der Edinburgher Gruppe veröffentlicht (Buckton et al. 1976, Robinson et al. 1976). Hier wurden Neugeborene (N = 408), 14jährige Jugendliche (N = 212) und eine Population von Personen über 65 Jahre, die von einer isolierten Insel der äußeren Hebriden stammte, (N = 210; bzw. N = 149 bei Nichtberücksichtigung von verwandten Personen) untersucht. Die Häufigkeiten von Heterochromatin- und Fluoreszenzvarianten wurden verglichen. Für die Fluoreszenzvarianten ergab sich eine Häufigkeit von 4,2 pro Individuum bei den Neugeborenen, von 3,9 bei den Jugendlichen und mit 2,9 ein verminderter Wert bei der Personen aus dem Isolat.

Dieses ist unseres Wissens die erste Darstellung, die für die gleiche Bevölkerungsgruppe chromosomale Unterschiede zwischen Gruppen mit normaler Bevölkerungsfluktuation und Menschen aus einem Isolat nachweist.
Verschiedene Untersuchergruppen fanden ungleiche Häufigkeiten von Polymorphismen im männlichen und weiblichen Geschlecht.
Bei vier Untersuchergruppen lag die Häufigkeit der Varianten im männlichen Geschlecht höher als im weiblichen (Mikelsaar et al.1973 und 1975, Court Brown 1967, Walzer et al. 1969, Zankl und Zang 1971). Bei einer Gruppe lagen die Verhältnisse umgekehrt (Battaglia et al. 1971), während Geraedts und Pearson (1974) und Robinson und Mitarbeiter (1976) keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellen konnten.

1.4. Häufigkeit und Bedeutung von Polymorphismen bei Patienten mit primärer Chromosomenstörung.

In der klinischen Zytogenetik werden überwiegend Personen mit angeborenen Mißbildungen und Dysplasien untersucht. Daher wurde zunächst auch ein Zusammenhang zwischen bestimmten Krankheitsbildern und Varianten gesehen, die bei ihren Trägern beobachtet wurden (Tjio, Puck und Robinson 1960, Schmid 1962, Hirschhorn 1963 u. a.). Als man dann bei gesunden Familienangehörigen dieselben morphologischen Auffälligkeiten fand, tauchten Zweifel an diesen Beziehungen auf. Sie wurden dann bestärkt durch die Befunde bei größeren Gruppen der Normalbevölkerung (vgl. Abschnitt 1.3.).
Untersuchungen bei Patienten mit Down-Syndrom (Trisomie 21) und bei deren Eltern ergaben Hinweise, daß bei beiden Kollektiven verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung die Anzahl der Polymorphismen erhöht ist (Dekaban et al. 1963, Wolf et al. 1964, Hamerton et al. 1965, Edgren et al. 1966, Mikkelsen 1967, Starkman und Shaw 1967). Zwei weitere Untersuchungen an Patienten mit Down-Syndrom (Sands 1969, Battaglia et al. 1971) ergaben keine Unterschiede in der Häufigkeit der Polymorphismen im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Zankl (1974) fand bei Mongoloiden und bei ihren Eltern eine vermehrte Anzahl von Varianten verglichen mit einer parallel untersuchten Kontrollgruppe. Auffällig war bei seinen Befunden, daß ausschließlich Varianten vermehrt waren, die die kurzen Arme und die Satellitenregion der telozentrischen Chromosomen D und G betrafen, während die übrigen autosomalen Varianten gegenüber der Kontrollgruppe nicht vermehrt waren.
Während der Autor bei Kontrollpersonen und Mongoloiden im männlichen Geschlecht mehr Varianten fand als im weiblichen, wiesen die Mütter der Mongoloiden mehr Varianten auf als die Väter.
Dieser Unterschied war statistisch allerdings nicht signifikant.

Mikelsaar und Mitarbeiter (1975) führten Untersuchungen mit Standard- und Fluoreszenz-Bandenfärbung bei Normalpersonen (N = 208) und 141 geistig retardierten Kindern, 61 davon mit Down-Syndrom, durch.
Die Patienten mit Down-Syndrom zeigten häufiger als die beiden anderen Gruppen mehr als eine Variante pro Individuum. Die Varianten des Chromosoms 21 waren bei den Mongoloiden auffälligerweise nicht vermehrt.
Insgesamt ergaben sich aus der Arbeit aber deutliche Hinweise, daß bei Mongoloiden die Polymorphismenausbildung von den Befunden der Normalbevölkerung abweicht.

1.5. Chromosomenstörungen und Normvarianten in ihrer Bedeutung für die Vaterschaftsbegutachtung.

Familienuntersuchungen wurden bei den verschiedenen Normvarianten schon zu Beginn der 60iger Jahre durchgeführt. Meistens erfolgten sie zunächst im Zusammenhang mit dem Auffinden einer Variante bei einem klinisch auffälligen Patienten. So beschrieben 1963 Yunis und Gorlin 2 Familien mit Polymorphismus des Chromosoms 1, für die ein Zusammenhang zum Krankheitsbild nicht angenommen wurde. In der ersten Familie fanden sie die Variante außer bei ihrer Patientin bei 4 von

11 gesunden Familienangehörigen. In der 2. Familie mit dieser Variante fanden sich auch verschiedene Mißbildungen in 3 Generationen.

Bereits Court Brown und Mitarbeiter beobachteten die beträchtlichen Längenunterschiede des Y-Chromosoms (1966). Sie stellten bei ihren Untersuchungen an gesunden Personen der Durchschnittsbevölkerung fest, daß 2 - 3 % der Männer Varianten des Y-Chromosoms aufwiesen, wobei es sich fast ausschließlich um eine Verlängerung der langen Arme handelte.

Weitere Untersucher konnten mit ihren Befunden in überzeugender Weise die Stabilität von Varianten beweisen und zeigen, daß Hinweise auf eine Vitalitätsbeeinträchtigung in den untersuchten Familien fehlten. So konnten Genest und Lejeune (1972) bei einer charakteristischen Y-Variante (Yq-) deren Herkunft in einer franco-kanadischen Familie über mehr als 400 Jahre zurückverfolgen. Ein Y-Chromosom mit terminalen Satelliten konnte in einer anderen Franco-Kanadier Familie für 11 Generationen aufgezeigt werden (Genest 1972).

McKenzie und Lubs (1975) untersuchten C- und Q-Varianten bei 16 Personen aus 4 Familien. Es wurden 21 verschiedene C-Varianten nachgewiesen, die sich alle von den Eltern ableiten ließen. Bei den Q-Banden wurden 288 Regionen nach ihrer Intensität beurteilt. Dabei ergab sich in 3 Fällen eine Abweichung zwischen Eltern und Kindern. Alle 3 betroffenen Regionen wiesen mittlere Fluoreszenz-Intensitäten auf.

Carnevale und Mitarbeiter (1976) untersuchten C-Polymorphismen der Chromosomen 1, 9 und 16 bei 11 Familien der Durchschnittsbevölkerung, die jeweils mindestens 4 Kinder hatten. 13 Personen wiesen Polymorphismen auf. Diese zeigten bei den Nachkommen die erwartete Spaltungshäufigkeit von 1 : 1.Damit konnte für Polymorphismen ebenso wie für Strukturaberrationen (Carter et al. 1960) ein Mendelscher Erbgang nachgewiesen werden.

Ein Chromosom 9 mit ungewöhnlich großem Heterochromatinblock zeigte dagegen eine bevorzugte Weitergabe, die die Autoren auch auf Grund von anderen Beobachtungen bestätigt sahen und durch ein besonderes Meioseverhalten interpretierten.

Chaganti und Mitarbeiter (1975) untersuchten 19 Personen aus 3 Generationen einer griechischen Familie mit Polymorphismen der Chromosomen 1, 3, 13 und 19 mit Hilfe der C- und Q-Banden-Technik. Zusätzlich wurden 26 genetische Marker geprüft. Dabei wurden Aussagen über 11 Antigen-Systeme erhalten. Es ergaben sich Hinweise auf eine Beziehung zwischen dem ABO-System und der Centromer-Region des Chromosoms 1.
Auch eine andere Gruppe von Untersuchern prüfte Koppelungsbeziehungen verschiedener Blut- Serum- und Enzymsysteme zu den Centromerbereichen von 12 Autosomen. Sie fanden Hinweise auf Beziehungen zwischen Duffy (Fy) und Chromosom 1 (Ferguson-Smith et al. 1975).
Robinson und Mitarbeiter (1976) bestimmten die Weitergabe von Polymorphismen in 32 schottischen Familien. Diese Familien waren augelesen worden, weil für sie große Kinderzahlen oder bereits aus Voruntersuchungen eine große Zahl von Polymorphismen bekannt waren. Blutgruppenanalysen "bei beiden Eltern und wenigstens bei einem Kind sollten das Risiko für die Einbeziehung außerehelicher Kinder möglichst gering halten". Die Polymorphismen wurden mit der Q- und C-Banden-Technik geprüft.
Bei der Weitergabe des verlängerten variablen Abschnittes von Chromosom 1 und 16 beobachteten die Autoren eine verminderte Anzahl von Homozygoten mit 2 verlängerten Abschnitten. Sie führten dies selber auf Schwierigkeiten bei der Auswertung zurück. Die Weitergabehäufigkeit der Varianten lag jeweils bei etwa 50 % (16q11 : 11 Familien mit 141 Nachkommen; 1q12 : 3 Familien mit 35 Nachkommen). Auch in diesem Kollektiv wurde für die Variante des Chromosoms 9 eine bevorzugte Weitergabe an die F 1 Generation festgestellt (in 4 Familien 7 Träger und 4 Nichtträger).
Bei den Fluoreszenzvarianten entsprach die Weitergabe an die Nachkommen ebenfalls dem Erwartungswert entsprechend den Mendelschen Regeln. Aber auch hier wurden einzelne Varianten beobachtet, die bevorzugt weitergegeben wurden.
Zwillingsuntersuchungen wurden von van Dyke und Mitarbeitern 1974 durchgeführt. In diesen Untersuchungen (Blindstudie) wurden 16 gleichgeschlechtliche Zwillingspaare und ein gleichgeschlechtliches

Vierlingspaar einbezogen. In Übereinstimmung mit den serologischen Merkmalen waren 13 EZ-Paare hinsichtlich der Polymorphismen konkordant. 3 ZZ-Paare waren sowohl hinsichtlich der serologischen Merkmale wie der Polymorphismen diskordant. Nach Ansicht der Autoren kommt den Polymorphismen der Chromosomen für die Eiigkeitsdiagnose der gleiche Beweiswert zu wie den Blutmerkmalen.

1968 berichteten Koch und Mitarbeiter aus dem Erlanger Institut über einen unehelich geborenen Patienten mit multiplen Mißbildungen und statisch-geistiger Retardierung, bei dem die Vaterschaft des fraglichen Erzeugers auf Grund einer extrem seltenen morphologischen Chromosomenanomalie (Translokation 17/22) bewiesen werden konnte. An Hand dieses Befundes wurde darauf verwiesen, daß in anthropologisch-erbbiologischen Abstammungsgutachten, in denen bei dem Kinde der Merkmalsvergleich auf Grund von Mißbildungen oder Dysplasien eingeschränkt oder unmöglich ist, dann eine Aussage über die Abstammung gemacht werden kann, wenn bei dem Kinde und dem Erzeuger die gleiche Strukturanomalie der Chromosomen vorliegt.
Die Bedeutung des Vergleichs von Y-Chromosomen bei Jungen und ihren Erzeugern im Rahmen von Vaterschaftsgutachten legte Curt Stern (1973) dar. Er unterstreicht in diesem Zusammenhang besonders die Wichtigkeit von seltenen Varianten des Y-Chromosoms. Schnedl (1974) gab eine Zusammenstellung von einigen häufigeren Polymorphismen.Er fand bei der Untersuchung von 100 Personen für das Chromosom 3 eine intensive Fluoreszenz in 50 %, für 13p in 54 %, für 14s in 22 %, für 15s in 12 %, für 21s in 28 % und für 22s in 21 %. Er konnte zeigen, daß 10 von 23 Autosomenpaaren häufig Varianten aufweisen und daß damit die Möglichkeit ihrer Verwendung beim Vaterschaftsnachweis gegeben ist. Er berechnete, daß sich allein aus der Beurteilung von 6 Polymorphismen (3, 13, 14, 15, 21, 22) eine Ausschlußwahrscheinlichkeit von 70 % ergibt.
Schwinger (1974) prüfte 7 Fluoreszenzvarianten (3, 4, 13, 14, 15, 21, 22) bei 5 Familien mit 18 Kindern und kam auf Grund seiner Ergebnisse ebenfalls zu dem Schluß, daß die von ihm untersuchten Polymorphismen in der Vaterschaftsbegutachtung mit herangezogen werden sollten.

1.6. Problemstellungen

Bei den im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurde eine quantitative Erfassung von menschlichen Chromosomen-Polymorphismen nach vier unterschiedlichen Techniken durchgeführt. Zu diesem Zwecke wurden dreizehn verschiedene Gruppen mit erhöhtem genetischen Risiko bezüglich der Häufigkeit ihrer Varianten geprüft und mit einer Gruppe von Normalpersonen verglichen.
Es wurde festgestellt, ob in den einzelnen Gruppen und im Gesamtkollektiv geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der beobachteten Varianten bestehen.
Die analysierten Polymorphismen wurden in ihrer Häufigkeit sowie in ihrer inter- und intrachromosomalen Lokalisation mit Strukturstörungen verglichen. Sodann wurde untersucht, ob heterochromatische Bereiche, d. h. Stellen an denen Polymorphismen ausgebildet werden, besonders anfällig für die Induktion von Aberrationen sind. Dazu wurde nach Einwirkung der clastogenen Substanz Trenimon die Verteilung der Störungsstellen bestimmt und mit der Lokalisation heterochromatischer Bereiche verglichen.
Alle männlichen Probanden, von denen Familienuntersuchungen vorliegen, wurden hinsichtlich der Vererbung des Y-Chromosoms und von Y-Varianten geprüft. Die Weitergabe von Polymorphismen über mehr als 2 Generationen wurde an Hand von Familien geprüft, in denen von mehr als 10 Angehörigen Chromosomenanalysen vorlagen. Der Erbgang der Polymorphismen wurde bei gleichzeitig vorhandenen Strukturaberrationen mit deren Erbgang verglichen.
Aussagemöglichkeiten von Polymorphismen-Bestimmungen zur Vaterschaftsbegutachtung wurden an Hand der vorliegenden Gutachtenfälle und an Untersuchungen nicht ehelich geborener Kinder und deren Eltern geprüft.

2. Probandenauswahl und Methodik

2.1. Zusammensetzung des Probandenkollektivs

Die eigenen Untersuchungen wurden an 5000 Personen durchgeführt, bei denen im Verlauf der letzten 10 Jahre die Chromosomen analysiert worden waren.
Das Kollektiv setzt sich großenteils aus Probanden zusammen (N= 3807), bei denen aus klinischer Indikation eine Chromosomenuntersuchung notwendig erschien.

a) Bei Neugeborenen und Kindern handelte es sich
   um bekannte Chromosomensyndrome wie das Down-, das Pätau- und das Edwards-Syndrom,
   um multiple Mißbildungen und Dysplasien, die keinem bekannten Krankheitsbild zuzuordnen waren, aber auf Grund ihrer Mißbildungsmuster möglicherweise auf eine seltenere Chromosomenstörung zurückzuführen waren,
   um Syndrome, bei denen bisher keine Chromosomenuntersuchungen vorlagen,
   sowie um Kinder mit intersexuellem oder mißgebildetem Genitale.

b) bei den Erwachsenen handelte es sich
   um Analysen bei Verdacht auf das Vorliegen einer Aberration der Geschlechtschromosomen,
   um Eltern mißgebildeter Kinder bei fraglicher oder nachgewiesener Chromosomenstörung,
   um Ehepaare mit gehäuften Aborten,
   um Untersuchungen bei Verdacht auf Leukämie oder bestimmte Anämieformen
   und um Personen, die durch Beruf oder Therapie stärker durch Strahlen oder Chemikalien belastet worden waren.

Die Personen wurden in größeren Gruppen zusammengefaßt (N = 3041).
1. Normalpersonen
Es handelte sich hierbei um gesunde Personen der Durchschnittsbevölkerung. Sie wurden erfaßt über Familienuntersuchungen bei erb-

lichen Chromosomenstörungen, wobei nachgewiesen wurde, daß die Störung bereits in der Elterngeneration vorlag, sowie bei Personen, die zur genetischen Beratung gekommen waren, wobei jedoch ein Ehepartner allein eine genetische Belastung zeigte (N = 223).

2. Patienten mit Down-Syndrom und freier Trisomie 21 (N = 477).

3. Eltern von Patienten mit Trisomie 21 (N = 163).

4. Patienten mit anderen autosomalen Aneuploidien (N = 53).

5. Patienten mit gonosomalen Aneuploidien (N = 138).

6. Patienten mit Chromosomenmosaiken.
Diese Gruppe wurde getrennt untersucht, weil hier neben einer Störung in der Gametogenese eine Störung in der frühen Embryogenese vorgelegen haben muß (N = 77).

7. Patienten mit unbalancierten Strukturstörungen (N = 92).

8. Personen mit balancierten Strukturstörungen (N = 48).

9. Patienten, die gleichzeitig eine Strukturstörung und eine Aneuploidie aufweisen (N = 29).

10. Patienten mit multiplen Mißbildungen und/oder Dysplasien bei normalem Karyotyp (N = 985).

11. Eltern von Patienten mit multiplen Mißbildungen, bei normalem Karyotyp (N = 235).

12. Patienten mit intersexuellem oder mißgebildetem Genitale, wobei der Karyotyp keine numerische oder strukturelle Anomalie aufweist; ausgeschlossen wurden Erkrankungen mit bekannten Gendefekten wie AGS und testikuläre Feminisierung (N = 114).

13. Ehepaare mit gehäuften Aborten (N = 306).

14. Personen mit pathologischem Knochenmarksbefund bei Verdacht auf eine chromosomale Störung (N = 101).

Für die Gruppen 1 - 14 wurde die Häufigkeit der Normvarianten bestimmt.
Es wurde festgestellt, welche Chromosomen am häufigsten Varianten

aufweisen und ob in den einzelnen Gruppen bestimmte Kombinationen von Polymorphismen gehäuft zu finden sind.
Die Gruppen 2 -13 wurden dann untereinander sowie mit der Gruppe der Normalpersonen verglichen.
Lagen aus einer Familie Analysen von verwandten Personen vor, so wurde jeweils nur eine davon für die Auswertung berücksichtigt.

Zur Verteilung der Varianten in Familien wurden die vorliegenden Familienuntersuchungen zusammengestellt.
Miteinander verwandte Personen wurden in Gruppen zusammengefaßt nach der Anzahl der pro Familie untersuchten Angehörigen.
Daraus ergab sich:
113 mal waren 2 Verwandte untersucht worden, 263 mal 3, 47 mal 4, 16 mal 5, 10 mal 6, 1 mal 7, 1 mal 8, 3 mal 9 und 9 mal mehr als 10 Verwandte. In den Familien bei denen von nur wenigen Angehörigen Chromosomenanalysen vorlagen, wurde vor allem geprüft, inwieweit das Y-Chromosom in Größe und Struktur übereinstimmte, wie häufig dagegen Unterschiede zu beobachten waren.
Sodann wurde die Häufigkeit und die Art der Weitergabe der Polymorphismen in den Familien mit mehr als 10 Familienangehörigen bestimmt.
Da in der Mehrzahl dieser Familien zusätzlich strukturelle Chromosomenstörungen wie reziproke Translokationen vorlagen, wurde die Kombination von Polymorphismen und Translokation geprüft.
Da strukturelle Chromosomenaberrationen wesentlich seltener sind als Polymorphismen (0,1 % gegenüber mehr als 10 %) sind sie ein besonders wertvolles Merkmal bei der Prüfung von Verwandtschaftsbeziehungen, wobei vor allem geprüft wird, ob gehäuft Kombinationen mit bestimmten Polymorphismen zu erwarten sind. Zur Veranschaulichung wurden von 2 Familien die Stammbäume gezeichnet und die Strukturaberrationen und Polymorphismen bei den jeweiligen Trägern angegeben (Abb.7 und 8).
In 12 Fällen wurden unehelich geborene Kinder und ihre Eltern untersucht, dabei handelte es sich viermal um Analysen im Rahmen von Vaterschaftsgutachten.

Unter 27 Zwillingspaaren, bei denen eine Chromosomenuntersuchung durchgeführt wurde, war bei 4 Paaren die Eiigkeit fraglich, 16 Paare waren sicher zweieiig, 7 sicher eineiig. Letztere wurden besonders für eine Prüfung der Obereinstimmung von Normvarianten herangezogen.

2.2. Kulturmethoden und Darstellung der Chromosomen nach verschiedenen Techniken.

Die Chromosomenanalyse wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle an Lymphocytenkulturen durchgeführt. Daneben wurden Knochenmarkszellen, Fibroblasten und Amnionzellen analysiert.
Es wurde zunächst geprüft, ob Polymorphismen in verschiedenen Geweben gleich nachweisbar sind. Dies konnte bei mehreren Probanden bestätigt werden, bei denen verschiedene Gewebe untersucht worden waren. Daher wurde davon abgesehen, das untersuchte Gewebe bei der Auswertung mit zu berücksichtigen.
Bei allen Probanden war primär eine Färbung der Chromosomen mit Orcein vorgenommen worden. Die Chromosomen erscheinen hierbei besonders kontrastreich,und bestimmte morphologische Veränderungen waren nur auf diesem Wege einwandfrei nachweisbar (s. unten).
Als Polymorphismen wurden nur solche Veränderungen bezeichnet, die durchgehend einwandfrei nachweisbar waren. Dies gilt nicht für die betonten sekundären Einschnürungen der Chromosomen 16, 17 und F, wo die Variante als vorhanden gewertet wurde, wenn mindestens 10 % der analysierten Mitosen sie aufwiesen. Auf Grund unserer Erfahrungen, sowie aus Angaben in der Literatur ist die Einschränkung vertretbar, da betont sekundäre Einschnürungen nur bei einem bestimmten Spiralisierungsgrad der Chromosomen eindeutig zu erkennen sind.
Bei Familienuntersuchungen macht diese Tatsache allerdings teilweise sehr umfangreiche Auswertungen notwendig, damit über das Vorliegen oder Fehlen der Variante einwandfrei entschieden werden kann.

Zusätzlich zu den Untersuchungen an Orcein-gefärbten Chromosomen lagen Strukturanalysen mit Chromosomenbandendarstellung in 840 Fällen vor. In 728 Fällen handelte es sich um die variierte Giemsa-Banden-Färbung nach Schnedl (1971), 100 mal um Quinacrin-Banden nach Färbung mit Quinacrin-mustard (Technik: Caspersson et al. 1971) und 12 mal um spezifische Heterochromatinfärbung (Methode nach Sperling, pers. Mitt. 1975).
In einzelnen Fällen kamen weitere Methoden zur Anwendung, die aber als Einzeldarstellungen keine Berücksichtigung fanden.

2.3. Definition und Beschreibung der untersuchten Polymorphismen

Bei der Orcein-Färbe-Technik konnten folgende Normvarianten oder Polymorphismen dargestellt werden (vgl. Abb. 1 und 2):

1. Chromosom A 1:
Verlängerung des centromernahen Bereiches im langen Arm des Chromosoms, gekennzeichnet durch die abweichende Strukturierung der Chromatiden in dieser Zone.
2. Chromosom C 9:
Entsprechende Veränderung in entsprechender Lage wie beim Chromosom 1.
3. Chromosomen D 13 - 15:
   a) Verlängerung des kurzen Arms; als untere Grenze zur Beurteilung als Variante wurde eine Verdoppelung des Abschnittes Dp angesehen, verglichen mit der Länge dieses Abschnittes bei den übrigen Chromosomen der Gruppe D.
   b) Fehlen des kurzen Armes
   c) Vergrößerung der Satelliten; als untere Grenze zur Beurteilung als Variante wurde angesehen, daß die entsprechenden Satelliten in ihrer Größe verdoppelt waren, verglichen mit der Größe der übrigen Satelliten der D-Gruppe..
   d) Verlängerte Satellitenfäden. Die Länge der Fäden ist, verglichen mit der der übrigen D-Chromosomen,mindestens verdoppelt.

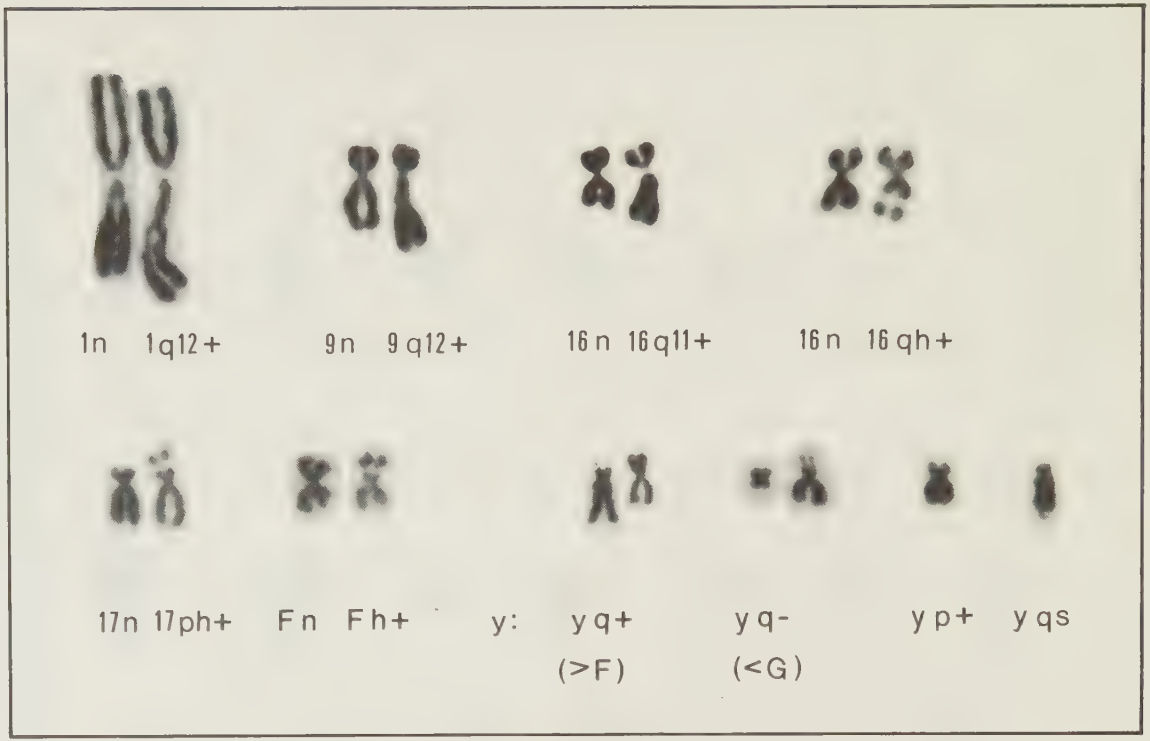


Abb. 1: Polymorphismen der Chromosomen 1, 9, 16, 17, F und Y bei Darstellung nach Orcein-Färbung.

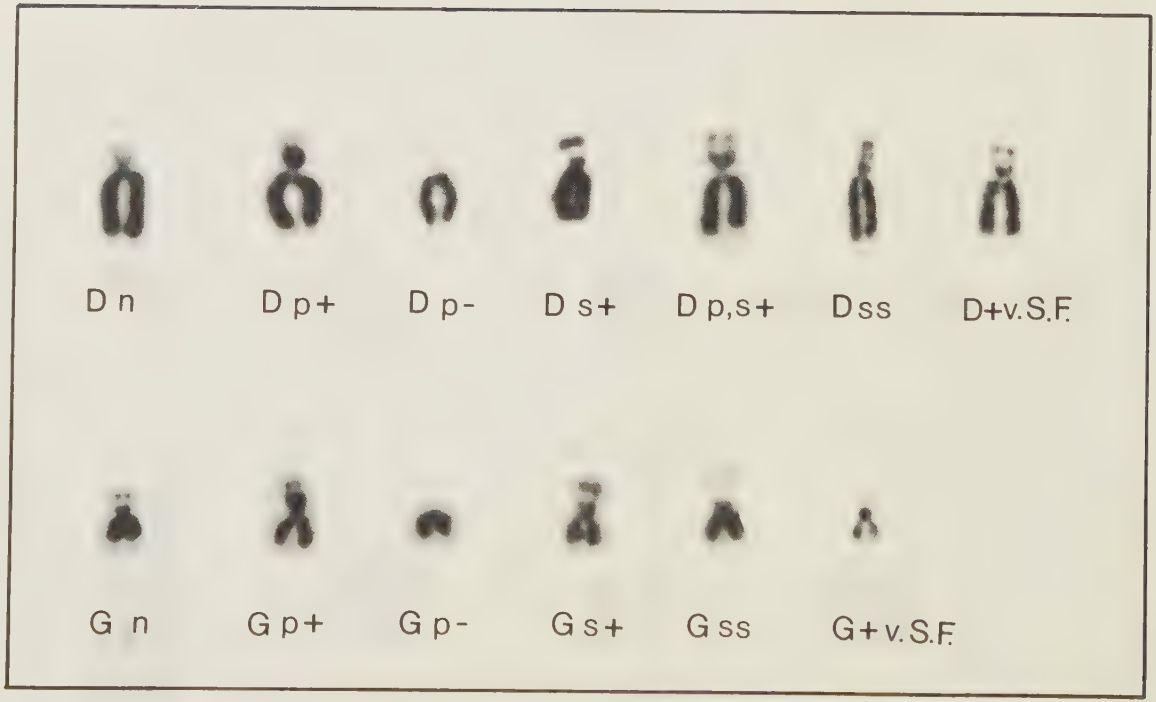


Abb. 2: Polymorphismen bei den satellitentragenden Chromosomen der Gruppen D und G. Darstellung nach Orcein-Färbung.

4. Chromosomen E 16:
   a) Verlängerung der langen Arme. Hier läßt sich der variable Abschnitt im centromernahen Bereich des langen Armes nicht durch eine auffällige Strukturierung erkennen, wie dies bei den entsprechenden Abschnitten der Chromosomen 1 und 9 der Fall ist.Als untere Grenze wurde hier als Variante angesehen, daß die langen Arme um mehr als die halbe Länge der entsprechenden kurzen Arme verlängert waren, verglichen mit den langen Armen des homologen Chromosoms. Bei dieser Variante und der Art ihrer Beurteilung war es nicht möglich,homozygote Zustände zu erfassen. Die Variante konnte nur bei Heterozygotie als solche erkannt werden.
   b) Betonte sekundäre Einschnürung im distalen Teil des langen Armes. Die Einschnürung ist als Unterbrechung im Chromatidenverlauf erkennbar.
5. Betonte sekundäre Einschnürung in der Mitte des kurzen Armes von Chromosom E 17.
6. Betonte sekundäre Einschnürung am Chromosom F.
7. Chromosomen G 21 und 22:
   Es gelten die gleichen Kriterien wie für die Chromosomen der Gruppe D.
8. Y-Chromosom:
   a) Verlängerung des langen Armes. Der lange Arm gilt als verlängert, wenn die Gesamtlänge der langen Arme größer ist als die des größten Chromosoms der Gruppe F (Definition nach Lubs und Ruddle, 1969).
   b) Verkürzung des langen Armes. Der lange Arm gilt als verkürzt, wenn er kürzer ist als der lange Arm des kleinsten G-Chromosoms (Definition nach Lubs und Ruddle, 1969).
   c) Submetazentrische oder metazentrische Lage des Centromers.
   d) Satelliten terminal am langen Arm des Chromosoms.

Bei den Bandentechniken wurden großenteils die gleichen Varianten bestimmt wie mit der Orcein-Technik. Ihr Vorteil ist, daß die

Varianten, besonders bei den Chromosomen der Gruppe D und G nicht mehr lediglich den jeweiligen Gruppen zugeordnet werden können, sondern daß eine Zuordnung zum einzelnen Chromosom möglich ist. Dadurch wird eine wesentlich differenziertere Aussage möglich.

Giemsa-Banden-Technik:

Es wurden hier Polymorphismen analysiert, die die heterochromatischen Bereiche der Chromosomen betrafen. Sie zeigten bei der angewandten Technik eine dunkle Färbung. Es sind Varianten in den Abschnitten 1 q12, 9q12, 13- 15p, 16q11, 21-22p und yq. Veränderungen in der Satellitengröße waren hier nur vereinzelt nachweisbar, wenn diese sich dunkel anfärbten.

In einzelnen Fällen wurden die Untersuchungen mit der Giemsa-Bandenfärbung durch die Heterochromatinfärbung ergänzt (C-Banden-Technik), wobei sich die Heterochromatinblöcke besonders deutlich herausheben (vgl. Abb. 3).

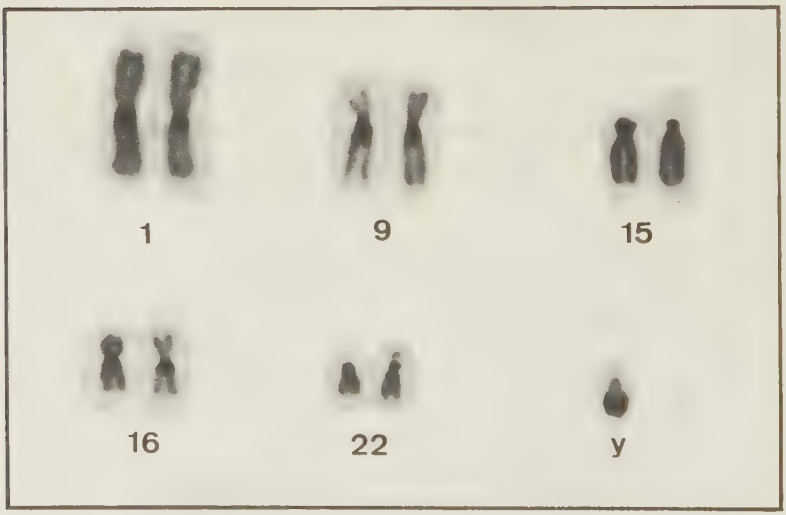


Abb. 3: Darstellung variabler Chromosomenabschnitte nach spezifischer Heterochromatin-Färbung (C-Banden-Technik).

Bei der Auswertung wurde hier versucht, die Variationsbreite in den Polymorphismen der Chromosomen 1, 9 und 16 genauer zu erfassen und besonders Aussagen über die Häufigkeit von Homo- und Heterozygotie zu gewinnen. Dazu wurde der Armindex der entsprechenden Chromosomen als Vergleichsmaßstab herangezogen (Nomenklatur, Pariser Konferenz, 1971).

Fluoreszenz-Banden-Technik (vergl. Abb. 4).
Die mit Quinacrin-mustard gefärbten Präparate wurden im Fluoreszenzmikroskop fotografiert,und die Auswertung erfolgte an den Fotografien.
Die Beurteilung der variablen Abschnitte wurde durch Analysen der Fluoreszenzintensität vorgenommen (Methode in Ergänzung zur Nomenklatur der Pariser Konferenz 1975).
Hierbei wurden jeweils beide homologen Chromosomen berücksichtigt. Es ergaben sich pro Proband 24 Intensitätswerte.
Damit wurde es möglich, die Häufigkeit von Intensitätsveränderungen bei Vergleich von Verwandtenuntersuchungen zu bestimmen. Auf eine Analyse der Größe der variablen Abschnitte wurde verzichtet (Abb. 4), da die vorhandenen Beurteilungsmaßstäbe unbefriedigend erscheinen und für exaktere Bestimmungen ein apperativer Aufwand notwendig ist, der bei der vorliegenden Fragestellung nicht gerechtfertigt erschien. Nur mit der Fluoreszenzfärbung der Banden war es möglich, 2 neue Varianten zu erfassen: die centromernahen Abschnitte der Chromosomen 3 und 4.
Da die drei Haupttechniken Orcein-Färbung, Giemsa- und Fluoreszenz-Bandentechnik sich zwar in ihren Aussagen teilweise überschneiden, aber auch jeweils spezifische Bestimmungen gestatten, wurden sie in schwierigen Fällen, besonders auch bei Familienuntersuchungen, kombiniert angewendet.

Im Gegensatz zu vielen Literaturangaben wurden in der vorliegenden Arbeit perizentrische Inversionen nicht als Polymorphismen gewertet. Auf Grund neuerer Obersichten (Moorhead 1976, Sutherland et al.

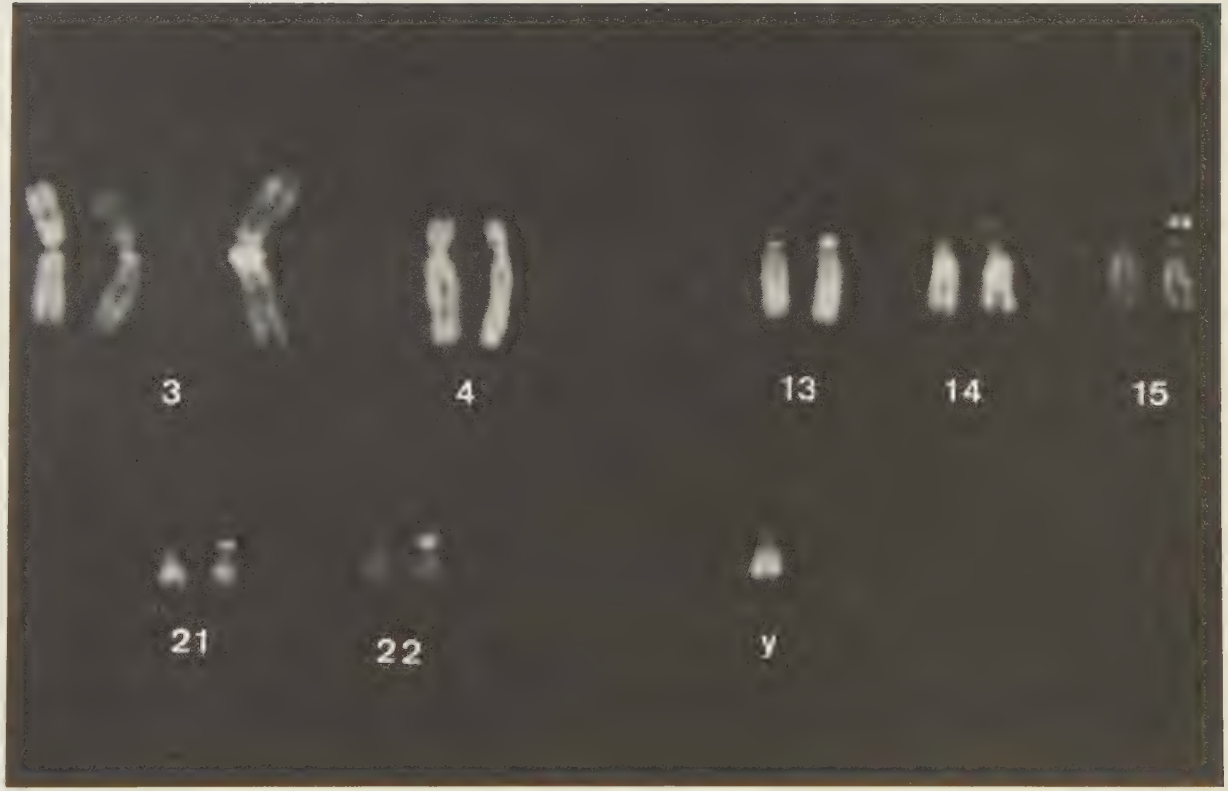


Abb. 4: Fluoreszenz-Polymorphismen mit brillanter Fluoreszenz (Intensitätsstufe 5). Beim Chromosom 3 ist zusätzlich die Variationsmöglichkeit in der Größe des variablen Abschnittes dargestellt worden.

1976) und eigener Beobachtungen ergibt sich, daß diese morphologischen Veränderungen zu Paarungsschwierigkeiten in der Meiose neigen, die zu unbalanciertem Karyotyp bei den Nachkommen führen können. Dieses Risiko liegt mit 1 - 2 % durchaus im Bereich erblicher Chromosomenstörungen. Daher scheint es nicht gerechtfertigt, Inversionen als Norm-Varianten zu bezeichnen.
Da in der Literatur einzelne Angaben vorliegen, daß Normvarianten in ihrer rassischen und eventuell sogar ihrer geographischen Verteilung Unterschiede aufweisen (Starkman und Shaw 1967, Lubs und Ruddle 1970 und 1971), wurden abschließend die eigenen Befunde mit größeren Zusammenstellungen anderer Autoren verglichen.

2.4. Versuche zur Induktion sekundärer Chromosomenaberrationen und Lokalisation der Aberrationsstellen.

Bei der Induktion von sekundären Strukturaberrationen zur Prüfung der Empfindlichkeit verschiedener Chromosomen und Chromosomenabschnitte wurden Lymphocytenkulturen aus dem Blut eines gesunden Mannes mit nachgewiesenen normalem Karyotyp mit Trenimon^{R} versetzt. Die clastogene Wirkung der Verbindung war aus früheren Untersuchungen hinreichend bekannt (Schwanitz et al. 1969; Gebhart et al. 1970).
Die Substanz wurde 24 Stunden vor Abbruch der Kultur in einer Endkonzentration von $6 \cdot 10^{-8}$ Mol/l zugegeben und verblieb dann bis zur Aufbereitung in der Kulturflüssigkeit.
Der Anteil gestörter Mitosen lag zwischen 40 - 60 %, und die Anzahl der Aberrationen pro Mitose war so niedrig, daß eine Zuordnung aller Aberrationen zu bestimmten Chromosomen einwandfrei möglich war.
Die Chromosomen wurden nach der Giemsa-Banden-Technik gefärbt.
Alle Mitosen mit Aberrationen wurden fotografiert und karyotypiert.
Zur Auswertung wurde von jedem Chromosom ein Schema entsprechend der Pariser Nomenklatur erstellt und die gefundenen Aberrationen

dann den jeweiligen Bändern,Zwischenbändern und variablen Abschnitten zugeordnet (vergl. Abb. 5). Hierbei wurde nach Aberrationstypen wie Gaps, Brüchen und Umbaufiguren unterschieden.

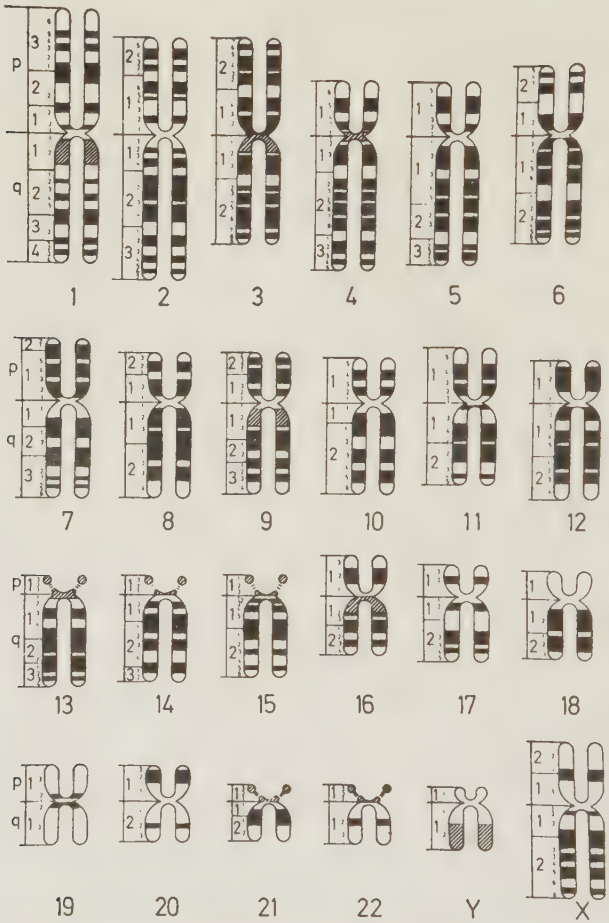


Abb. 5: Schematische Darstellung der verschiedenen Bandenmuster menschlicher Chromosomen (Pariser Nomenklatur, 1971)

schwarz:	positive Q- oder G-Bänder, negative R-Bänder,
weiss:	negative Q- oder G-Bänder, positive R-Bänder,
schraffiert:	variable Bänder
p:	kurzer Arm der einzelnen Chromosomen
q:	langer Arm der einzelnen Chromosomen

Insgesamt wurden 856 sekundäre Aberrationen analysiert und ausgewertet.
Die Befunde wurden mit Untersuchungen anderer clastogener Substanzen aus der Literatur verglichen.
Sodann wurden die Stellen mit den meisten Aberrationen mit den Bruchstellen primärer Chromosomenaberrationen und mit der Lage von Polymorphismen verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Die Häufigkeit von Polymorphismen im untersuchten Kollektiv

Die vorliegenden Auswertungen beruhen auf Chromosomenanalysen bei 5000 Personen. Nachdem bei Familienuntersuchungen nur Personen berücksichtigt werden konnten, die nicht miteinander verwandt sind, reduzierte sich die Gesamtzahl der Probanden auf 4030.
Von diesen wiesen 768 Personen Polymorphismen der Autosomen und des Y-Chromosoms (Tab. 1) auf (Orcein- und Giemsa-Technik; die Fluoreszenzpolymorphismen werden getrennt beurteilt).

Von den Varianten waren 635 Polymorphismen der Autosomen, d. h. ihre Häufigkeit im Kollektiv betrug 15,8 % (vergl. Tab. 2). Weitaus die meisten Personen (511) wiesen nur eine Variante im Karyotyp auf. Zwei Varianten fanden sich bei 96 Personen, 3 bei 20, 4 bei 5, 5 bei 2 und 7 bei einer Person.

Vergleicht man die beobachteten Häufigkeiten für die Anzahl der Normvarianten pro Person (Tab. 2), so ergeben sich bei Orcein- und Giemsa-Färbung charakteristische Abweichungen von den Erwartungswerten. Besonders bei 2 und mehr Varianten pro Person werden die Erwartungswerte auffällig überschritten. Die Verteilung

der Normvarianten entspricht also besonders in den höheren Bereichen nicht einer Poisson-Verteilung, d. h. es liegt hier keine unabhängige und zufallsgemäße Verteilung der Varianten vor. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit läßt sich auf dem 3 % Niveau sichern.
Bei Fluoreszenzvarianten fand sich diese charakteristische Abweichung von den Erwartungswerten nicht, möglicherweise spielt jedoch hier die geringere Anzahl der untersuchten Personen eine Rolle.

Betrachtet man bei einer Gruppe von Normalpersonen (N = 223; Tab.8) bei Personen mit mehr als einer Normvariante die Verteilung der Varianten, so ergibt sich, daß die an diesen Kombinationen beteiligten 6 Variantentypen (1q12, 9q12, Ds, 16q11, Gp, Gs) annähernd entsprechend ihrer Häufigkeit im Kollektiv an den Kombinationen beteiligt sind.

Varianten des Y-Chromosoms wurden bei insgesamt 2264 männlichen Probanden geprüft. Es fanden sich 133 Strukturvarianten (vgl.Abb.1, 3 und 4, Tab. 4).
Bei der überwiegenden Mehrzahl der Strukturveränderungen handelte es sich um eine Verlängerung der langen Arme des Y-Chromosoms (117 von 133 Varianten entsprechend 88,0 %). Andere Polymorphismen waren vergleichsweise selten: Verkürzung der langen Arme des Y-Chromosoms (Yq-) bei 10 Probanden entsprechend 7,5 %, Verlängerung der kurzen Arme des Y-Chromosoms (Yp+) bei 2 Fällen = 1,5 %, terminale Satelliten am langen Arm (Yq+s) bei 2 Fällen = 1,5 %, Y-Chromosom mit verlängerten kurzen und langen Armen (Yp+, q+) bei einem Probanden (Häufigkeit 0,8 %) und Y-Ringchromosom ebenfalls in einem Fall, entsprechend 0,8 %.
Die Gesamthäufigkeit der Y-Varianten im Probandenkollektiv betrug 5,9 %. Da am Erlanger Institut für Humangenetik in den letzten Jahren häufiger auch bei Südeuropäern Chromosomenanalysen durchgeführt wurden, wurde geprüft, ob bei ihnen Y-Varianten häufiger sind als in der Durchschnittsbevölkerung Frankens. Die Häufigkeit der Y-Varianten bei dieser Gruppe zeigte jedoch keine Abweichungen von der Erwartung.

In 239 Familien ergab sich eine strukturelle Übereinstimmung bezüglich des Y-Chromosoms bei männlichen Familienangehörigen, dabei konnten 214 mal 2 Personen, 17 mal 3 Personen, 4 mal 4 Personen und je 2 mal 5 und 6 Personen zum Vergleich herangezogen werden. In 5 Fällen stimmten die Y-Chromosomen von Vater und Sohn nicht überein, hierbei blieb ein Fall unberücksichtigt, wo der gesetzliche Vater (Ehemann der Kindesmutter) mit Sicherheit nicht der Erzeuger des Kindes war (Abb. 6). In 3 dieser 5 Fälle konnte auf Grund der vorliegenden Befunde mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, daß das gegenüber dem Vater verkürzte Y-Chromosom durch eine partielle Deletion neu entstanden ist. In den beiden anderen Fällen ist die Neubildung ebenfalls die wahrscheinlichere Erklärung.
Dies bedeutet, daß beim Y-Chromosom in allerdings sehr geringem Umfang mit der Entstehung von Strukturveränderungen zu rechnen ist.

Für die Gruppe der Autosomenvarianten war bei Orcein- und Giemsa-Färbung die Variante des Chromosoms 1 (1q12) mit einer Häufigkeit von 1,7 % eine der häufigsten Varianten (Abb. 1, 3, 7, Tab. 1). 135 Probanden wiesen in diesem Bereich Strukturauffälligkeiten auf. Fast ausschließlich handelte es sich um plus-Varianten (134 Fälle = 99,3 %), nur einmal fehlte dieser Abschnitt (0,7 %). 5 Probanden (3,7 %) zeigten eine echte Verdoppelung des variablen Bandes. Homozygotie bezüglich der Variante wurde ebenfalls bei 5 Personen beobachtet. Die Weitergabe der Variante wurde in 29 Familien geprüft. Dabei wurden 24 mal 2 Personen, 3 mal 4 Personen und einmal 7 Personen verglichen (Abb. 7). Diskrepanzen ergaben sich hierbei nicht.

Die Variante des Chromosoms 9 (9q12) fand sich bei insgesamt 102 Probanden bzw. in 1,3 % (Abb. 1, 3). Auch hier war die plus-Variante wesentlich häufiger als die minus-Variante (99 : 3 oder 97,6 : 2,9%). In 4 Fällen fand sich eine echte Verdoppelung des variablen Abschnittes. Homozygotie der Variante lag in 8 Fällen oder 8,8 % vor.

Familie K.

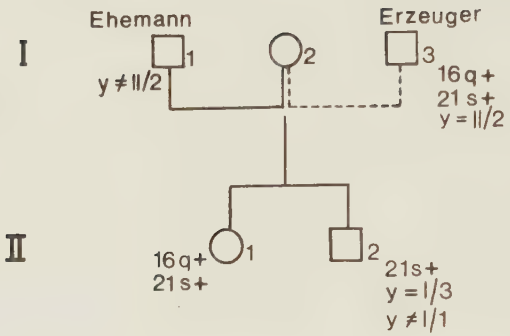


Abb. 6: Polymorphismen-Nachweis bei 2 dysplastischen und geistig retardierten Kindern, bei ihrem Vater und bei ihrem Erzeuger. Es werden die Übereinstimmungen im Y-Chromosom des Kindes (II,2) und seines Erzeugers (I,3) besonders hervorgehoben.

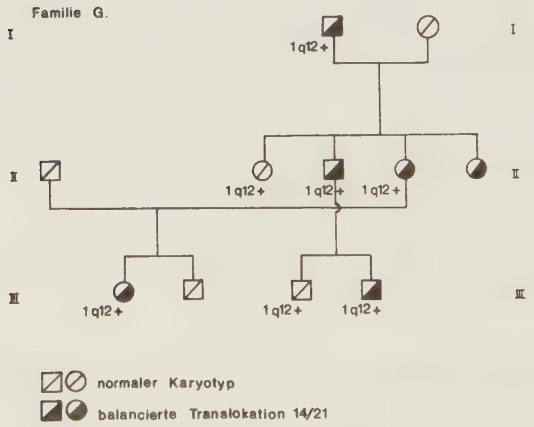


Abb. 7: Gleichzeitige Vererbung der Translokation 14/21 und der Variante 1q12+ in der Familie G.

Bei 16 Familienuntersuchungen konnte die Variante übereinstimmend 14mal bei 2 Personen und 2 mal bei 3 Personen beobachtet werden. Einmal wurde eine Verkürzung des variablen Abschnittes beim Kind festgestellt, die die Eltern nicht aufwiesen.

Zu den Varianten der Gruppe D (Chromosom 13, 14 und 15) rechnen die Varianten an den kurzen Armen (Dp), den Satelliten (Ds) und, selten, an den Satellitenfäden (Abb. 2, 3, 4, Tab. 6).
Diese Varianten sollen zunächst für die Gruppe als Ganze betrachtet werden, dann erfolgt noch eine Aufschlüsselung für das einzelne Chromosom.
Insgesamt wurden bei 224 Personen Varianten der D-Chromosomen beobachtet. Die Mehrzahl der Veränderungen betrifft die Satellitenregionen (N = 128), Varianten der kurzen Arme sind weniger häufig (N = 91),während Verlängerungen der Satellitenfäden ausgesprochen selten waren (N = 5).
Bei den Varianten der kurzen Arme handelte es sich überwiegend um Verlängerungen dieses Abschnittes (88 mal oder 96,7 %), Deletionen waren selten (3 mal oder 3,3 %).
In 13 Familien wurden diese Varianten bei verschiedenen Verwandten gefunden und zwar 10 mal bei 2 Personen, 2 mal bei 3 Personen und einmal bei 4 Personen.
Diskrepanzen hinsichtlich der Varianten ergaben sich bei keiner der untersuchten Familien.

Hinsichtlich der Satellitenvarianten handelte es sich fast ausschließlich um eine Vergrößerung der Satelliten (126 von 128 Varianten). Doppelsatelliten waren vergleichsweise selten (2 Beobachtungen).
In 22 untersuchten Familien fanden sich die Varianten 13 mal bei 2 Personen, 6 mal bei 3 Personen, 2 mal bei 4 Personen und einmal bei 5 Personen. Differenzen hinsichtlich der Varianten bestanden in den Familien nicht. Die Gesamthäufigkeiten der Varianten Dp und Ds im Kollektiv betrugen 0,4 und 0,5 %.
Zweimal fanden sich die Varianten Dp und Ds auf einem Chromosom.
Bei der Untersuchung mit Strukturanalysen (N = 624) wurden insgesamt

82 Varianten festgestellt. Davon entfielen 29 (35,4 %) auf das Chromosom 13, 15 (18,3 %) auf das Chromosom 14 und 38 (46,3 %) auf das Chromosom 15 (Tab. 7). Obwohl die Gesamtzahl der Fälle nicht sehr groß ist, fällt auf, daß das Chromosom 14 bedeutend weniger Varianten aufweist als die Chromosomen 13 und 15. Bemerkenswert ist auch, daß der Anteil von Satellitenvarianten und Varianten der kurzen Arme sehr unterschiedlich bei den drei Chromosomen verteilt ist. Beim Chromosom 13 überwiegt der Anteil der 13p-Varianten gegenüber den Satellitenvarianten (p : s = 17 : 12), beim Chromosom 14 treten die Satellitenvarianten ganz in den Vordergrund (p : s = 4 : 11), beim Chromosom 15 sind beide Varianten annähernd gleich häufig (p : s = 18 : 20).

Im langen Arm des Chromosoms 16 liegen 2 Varianten (Abb. 1 und 3). Die erste befindet sich unmittelbar in Anschluß des Centromers im langen Arm (16q11).
Dies war im untersuchten Kollektiv die häufigste Variante überhaupt. Insgesamt wiesen 197 Probanden Varianten in diesem Abschnitt auf (2,4 %). Überwiegend handelte es sich um Verlängerungen des variablen Abschnittes (194 oder 98,5 %), nur einmal (0,5 %) fand sich ein Fehlen dieser Region. Der variable Abschnitt war bei 3 Probanden verdoppelt.
Untersucht wurden 33 Familien, die diese Varianten aufwiesen. Es zeigte sich 30 mal Übereinstimmung bei 2 Personen, 2 mal bei 3 Personen und einmal bei 5 Personen. Diskrepanzen innerhalb der Familien wurden nicht beobachtet. Die zweite Variante des Chromosoms 16 ist eine betonte sekundäre Einschnürung etwa in der Mitte des langen Armes (16qh+; Abb. 1). Sie war in dem untersuchten Kollektiv ausgesprochen selten und wurde nur bei 2 Probanden beobachtet. Ihre Häufigkeit im Kollektiv beträgt daher auch nur 0,02 %.

Das Chromosom 17 hat ebenfalls als Variante eine betonte sekundäre Einschnürung etwa in der Mitte des kurzen Arms (17ph+; Abb. 1). Die Variante fand sich bei 35 Probanden, ihre Häufigkeit liegt damit bei 0,4 %. In 7 Familien zeigten 3 mal 2 Personen die Variante, 4 mal hatten sie 3 Personen.

Für die Gruppe F (Chromosom 19 und 20) findet sich auch eine betonte sekundäre Einschnürung (Fh+; Abb. 1). Eine genauere Zuordnung dieser Variante ist zur Zeit nicht möglich. Zwei Probanden wiesen die Variante auf; damit beträgt ihre Häufigkeit im Kollektiv nur 0,01%. In einer Familie zeigten 2 Personen die gleiche Variante.

Die Chromosomen der Gruppe G (21 und 22) haben die gleichen Varianten wie die D-Chromosomen (Abb. 2, 3, 4, Tab. 6).
Auch hier sollen die Varianten zunächst für die Gruppe zusammengefaßt betrachtet werden und dann getrennt für die Chromosomen 21 und 22. Insgesamt zeigten 216 Probanden Varianten der G-Chromosomen; ihre Häufigkeit im Kollektiv lag bei 1,4 %.
Wie bei der Gruppe der D-Chromosomen waren Varianten der Satelliten (N = 156 oder 72,2 %) wesentlich häufiger als Varianten der kurzen Arme (N = 57 oder 26,4 %). Verlängerte Satellitenfäden waren auch hier sehr selten (N = 3 oder 1,4 %).
Bei den Varianten der kurzen Arme überwogen auch hier stark die Verlängerungen (91,2 %) gegenüber den Deletionen (8,8 %).

Die Satellitenvarianten bezogen sich fast ausschließlich auf Satellitenvergrößerungen (99,4 %), die Satellitenverdoppelungen waren verschwindend selten (0,6 %).
In 31 Familien zeigten 24 mal 2 Personen die gleiche Variante, 6 mal 3 Personen und einmal 4 Personen. Zwei Satellitenvarianten der G-Chromosomen fanden sich 4 mal und 2 Varianten der kurzen Arme einmal bei einer Person.
Diskrepanzen hinsichtlich der beobachteten Varianten bei den untersuchten Familien fehlten.
Insgesamt wurden bei 624 Strukturanalysen 71 Varianten der G-Chromosomen beobachtet (Tab. 7).
Die Gesamtzahl der Varianten war nicht sehr groß, jedoch ist erkennbar, daß die Varianten des Chromosoms 22 zahlenmäßig überwiegen (22 : 21 = 64,8 : 35,2 %). Bei beiden Chromosomen waren Satellitenvarianten häufiger als Varianten der kurzen Arme. Beim Chromosom 21 stehen 4 Varianten der kurzen Arme 21 Varianten der Satelliten gegenüber, beim Chromosom 22 ist das Verhältnis 16 : 30.

Anschließend seien zunächst die Fluoreszenzvarianten der Chromosomen 3 und 4 besprochen. Sie sind lediglich mit dieser Technik nachweisbar. Beim Chromosom 3 liegt der variable Abschnitt im Centromerbereich des langen und kurzen Armes (Abb. 4).

Im Ganzen wurden Untersuchungen an 81 Personen durchgeführt (Tab.5). Berücksichtigt man die beiden stärksten Fluoreszenzstufen (4 und 5) bei der Beurteilung dieser Varianten, so fanden sich 62 Chromosomen (38,3 %) mit der Fluoreszenzstufe 5 (brillant) und 110 (67,9 %) mit den Stufen 5 und 4(leuchtend).
Von den 81 Personen wies bei 37 Probanden keines der Chromosomen 3 die Fluoreszenzstufe 5 auf, bei 26 Probanden hatte ein Chromosom 3 die Intensitätsstufe 5, bei 18 Personen wiesen beide Chromosomen 3 die Fluoreszenzvariante Stufe 5 auf (Tab. 3 und 5).

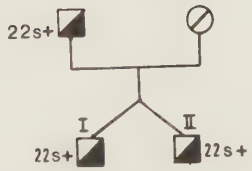
Beim Chromosom 4 liegt die Fluoreszenzvariante im Centromerbereich des langen Armes (Abb. 4). Die Variante wurde bei 81 Personen untersucht, jedoch betrug die Gesamtzahl der beurteilbaren Chromosomen nur 161, da einmal eine reziproke Translokation diesen Bereich mit umfaßte. Insgesamt 3 Chromosomen (1,9 %) wiesen eine Fluoreszenz der Intensitätsstufe 5 auf, 30 (18,6 %) eine Fluoreszenz der Intensitätsstufe 4 und 5.
Von den 81 untersuchten Probanden zeigte bei 57 keines der Chromosomen 4 eine Fluoreszenzintensität der Stufe 4, bei 19 zeigte sie ein Chromosom und bei 4 beide Chromosomen.

Abschließend wurde die Häufigkeit der Fluoreszenzvarianten (Intensitätsstufe 5) im untersuchten Kollektiv (N = 81) geprüft.
Insgesamt 52 Personen (64,2 %) zeigten Polymorphismen (Tab. 2). Die Mehrzahl wiesen 1 und 2 Varianten auf (18 und 23 Personen), 3 Varianten fanden sich bei 6 Personen, 4 bei 4 und 5 bei einer Person. Die Häufigkeit der Fluoreszenzvarianten der Intensitätsstufe 5 ist bei den einzelnen Chromosomen sehr unterschiedlich (vgl. Tab. 3). Am häufigsten fanden sie sich bei den Chromosomen 3 und 13 (hier jedoch fast ausschließlich im kurzen Arm).

Ein Überwiegen schwacher Fluoreszenz-Intensitätsstufen (2 und 3) charakterisierte besonders die Chromosomen der Gruppen D und G, wobei, wie bereits erwähnt wurde, 13p eine Ausnahme bildet. Auch erkennbar vergrößerte kurze Arme oder Satelliten dieser Chromosomen zeigten häufig eine schwache Fluoreszenz.
Der stark fluoreszierende Abschnitt des Y-Chromosoms weist im Vergleich zur Gesamtlänge des Chromosoms einen unterschiedlichen Anteil auf (Abb. 4, Tab. 3). Bei den meisten Probanden zeigten 33-50 % des Chromosoms eine Fluoreszenz der Intensitätsstufe 5, sehr kurze und sehr lange fluoreszierende Abschnitte waren selten.

Aus 12 Familien wurden 7 mal 2 und 5 mal 3 Personen untersucht. So konnten bei insgesamt 29 Personen jeweils 24 variable Abschnitte verglichen werden. Von diesen 696 Bändern ergaben sich in 6 Fällen oder 0,8 % Diskrepanzen (vgl. Abb. 8). Zwei der Abweichungen zeigten sich in einer Familie bei einem Vater und seinem Sohn. Gleichzeitig

Familie R.



	3cen	4q	13p	13s	14p	14s	15p	15s	21p	21s	22p	22s
I	4 3	3 3	5 4	1 1	2 2	5 2	2 2	3 2	2 2	2 2	2 2	3 2
II	4 4	3 3	5 4	1 1	2 2	5 2	2 2	3 2	2 2	2 2	2 2	3 2

Abb. 8: Autosomale Translokation und Normvariante bei 2 eineiigen Zwillingen und bei ihrem Vater und Darstellung der Fluoreszenzvarianten bei den Zwillingen mit Diskrepanz in einer Variante.

wiesen die beiden jedoch Übereinstimmung in einer sehr seltenen Y-Variante auf (terminale Satelliten am langen Arm des Y-Chromosoms). Auch in den übrigen Fällen, einmal handelte es sich um eineiige Zwillinge mit der gleichen Translokation, konnte auf Grund zusätzlicher Befunde die Verwandtschaft der betroffenen Probanden sicher bejaht werden.
Somit scheint hier erstmals die Möglichkeit gegeben zu sein, die Häufigkeit der Neuentstehung von Fluoreszenzvarianten schätzen zu können.

3.1.1. Befunde bei Normalpersonen

Untersucht wurden in der Gruppe der gesunden Durchschnittsbevölkerung 223 Personen, 125 männlichen und 98 weiblichen Geschlechts (Tab. 8). Von diesen wiesen 49 oder 22,0 % Autosomenvarianten auf. Im männlichen Geschlecht waren es 30 Varianten oder 24,0 %, im weiblichen 19 oder 19,4%.Damit zeigt sich ein Trend zur Häufung chromosomaler Varianten im männlichen Geschlecht.
Die häufigsten Varianten in dieser Gruppe waren 1q12, 9q12 und 16q11.

3.1.2. Befunde bei klinisch belasteten Gruppen.

In den Gruppen klinisch belasteter Personen wurden nicht alle autosomalen Trisomien in einer Gruppe zusammengefaßt. Patienten mit freier Trisomie 21 wurden getrennt berücksichtigt, einmal weil hier ein sehr großes Kollektiv zur Verfügung stand (N=477), wobei gleichzeitig in vielen Fällen (N=163) die Eltern ebenfalls chromosomal untersucht worden waren, zum anderen weil bei den übrigen Trisomien überwiegend nicht wie bei der Trisomie 21 ein satellitentragendes Chromosom trisom vorhanden ist.

3.1.2.1. Patienten mit Down-Syndrom (Trisomie-21)

Im untersuchten Kollektiv stellen Patienten mit freier Trisomie 21 mit insgesamt 477 Personen die zweitgrößte Gruppe dar. Von diesen wiesen 64 oder 13,4 % autosomale Varianten auf, im männlichen Geschlecht (N = 266) waren es 31 oder 11,7 %,im weiblichen (N = 211) 33 oder 15,6 %.
Die häufigsten Varianten waren 1q12, 16q11 und die Satellitenregion der G-Chromosomen.

3.1.2.2. Eltern von Patienten mit Trisomie-21

Insgesamt wurden 163 Eltern von Patienten mit freier Trisomie-21 untersucht. Von diesen zeigten 26 oder 16,0 % autosomale Polymorphismen. Die häufigsten Varianten sind, wie bei den Kindern, 1q12 und 16q11.

3.1.2.3. Patienten mit anderen autosomalen Aneuploidien

Abgesehen von den Patienten mit freier Trisomie 21 wurden 53 Personen mit anderen autosomalen Trisomien erfaßt. Davon besaßen 8 oder 15,1 % Varianten der Autosomen.
In dieser Gruppe ist das Geschlechterverhältnis auffällig verschoben: 12 männlichen stehen 41 weibliche Probanden gegenüber. Dies ist überwiegend bedingt durch den hohen Anteil von Patienten mit Trisomie 18. Bei diesem Krankheitsbild sind rund 90 % der Patienten weiblichen Geschlechts. Auf Grund der geringen Zahlen lassen sich in dieser Gruppe keine Aussagen zur Häufigkeit der einzelnen Varianten machen.

3.1.2.4. Patienten mit gonosomalen Aneuploidien

Bei den Patienten mit gonosomalen Aneuploidien handelt es sich im männlichen Geschlecht überwiegend um Personen mit Klinefelter

Syndrom (47,XXY) und seine Sonderformen (48,XXXY; 49,XXXXY; 48,XXYY), außerdem um Merkmalsträger mit XYY-Syndrom. Im weiblichen Geschlecht überwogen Patientinnen mit Turner-Syndrom (45,X), Patientinnen mit Triplo-X-Syndrom (47,XXX) waren vergleichsweise selten. Die Gesamtzahl der Patienten betrug 138, 90 männliche und 48 weibliche. Autosomale Varianten fanden sich bei 31 oder 22,5 %, davon 22 oder 24,4 % im männlichen Geschlecht und 9 oder 18,8 % im weiblichen Geschlecht. Die häufigsten Varianten waren 9q12, 16q11 und die Satellitenregion der G-Chromosomen.

3.1.2.5. Patienten mit Chromosomenmosaiken

Die Gruppe der Chromosomenmosaike umfaßt Störungen der Autosomen wie auch der Gonosomen.
Neben rein numerischen Mosaiken wurden auch solche mit Strukturstörungen berücksichtigt. Das häufigste numerische Mosaik ist das Mosaik-Down-Syndrom mit etwa 50 %. Bei den Strukturmosaiken ist etwa ein Drittel der Fälle auf Mosaike mit Iso-X (46,XXqi/45,X) zurückzuführen. In 93 % der Mosaike wurden 2 Zellinien nachgewiesen, bei 7 % 3 Zellinien.
Bei 75 % der Fälle hatte eine der Zellinien einen normalen männlichen oder weiblichen Karyotyp. Insgesamt wurden 77 Patienten untersucht, von denen 10 oder 13,0 % Autosomenvarianten besaßen. Die häufigste Variante war 16q11.

3.1.2.6. Patienten mit unbalancierten Strukturstörungen

Von den 92 unbalancierten Strukturstörungen sind 44 Translokationen und 25 Deletionen, bei den übrigen handelt es sich um Ringchromosomen und partielle Duplikationen. Autosomale und gonosomale Störungen wurden zusammengefaßt. Alle Störungen waren durchgehend nachweisbar.
Von den 92 Personen wiesen 28 oder 30,4 % autosomale Polymorphismen auf. Die häufigsten Varianten waren 1q12, 9q12 und 16q11.

3.1.2.7. Personen mit balancierten Strukturstörungen

Bei den 48 Personen mit balancierten Strukturstörungen sind 39 Translokationen und 8 Inversionen. Es handelt sich ausschließlich um Aberrationen der Autosomen. Männer und Frauen sind in dieser Gruppe annähernd gleich häufig vertreten (20 : 28). Von den 48 Probanden zeigten 18 oder 37,5 % Polymorphismen der Autosomen. Die häufigsten Varianten waren 1q12 und 16q11.

3.1.2.8. Patienten,die gleichzeitig eine Strukturstörung und eine Aneuploidie aufweisen.

Strukturstörungen der Aneuploidie bei einem Patienten sind seltene Befunde. In dieser Gruppe wurden Gonosomen- und Autosomenstörungen berücksichtigt, die als durchgehend vorhandene Aberrationen und als Mosaike vorlagen. Letztere sind auch in der Gruppe der Chromosomenmosaike enthalten, so daß ein Teil der Patienten zweimal berücksichtigt wurde.
Insgesamt umfaßte die Gruppe 29 Probanden. Von diesen zeigten 9 oder 31,0 % Polymorphismen der Autosomen. Eine Berücksichtigung der Häufigkeit von einzelnen Varianten ist auf Grund der geringen Zahlen nicht möglich.

3.1.2.9. Patienten mit multiplen Mißbildungen und/oder Dysplasien bei normalem Karyotyp

Im untersuchten Kollektiv stellen Patienten mit multiplen Mißbildungen bei normalem Karyotyp die größte Gruppe dar. Bekannte Krankheitsbilder, wie z. B. das Cornelia-de Lange Syndrom, die durch multiple Mißbildungen verschiedener Organsysteme charakterisiert sind, wurden nicht berücksichtigt. Ebenso blieben Patienten unberücksichtigt, bei denen die Mißbildungen auf eine exogene Noxe zurückzuführen war (z. B. Rötelnembryopathie),

durch einen isolierten Faktor begründet waren (z. B. Arthrogryposis multiplex congenita) oder nur ein Organsystem betrafen (z. B. verschiedene cerebrale Fehlbildungen).
Von insgesamt 985 Patienten waren 548 männlich und 437 weiblich. Autosomale Polymorphismen fanden sich bei 150 Probanden oder 15,2 %. Bei männlichen und weiblichen Patienten war der Anteil der Polymorphismen gleich hoch. Die häufigsten Polymorphismen waren 1q12, 9q12 und 16q11.

3.1.2.10. Eltern von Patienten mit multiplen Mißbildungen bei normalem Karyotyp

Die Eltern von Kindern mit multiplen Mißbildungen und normalem Karyotyp hatten ebenfalls einen normalen Chromosomensatz. Es wurden die gleichen Auswahlprinzipien zu Grunde gelegt wie bei der vorhergehenden Gruppe. Von den 235 Personen hatten 49 oder 20,9 % autosomale Varianten. Die häufigsten Polymorphismen waren 1q12, 9q12 und 16q11.

3.1.2.11. Patienten mit intersexuellem oder mißgebildetem Genitale

Insgesamt 114 Patienten mit Genitalmißbildungen oder intersexuellem Genitale hatten 16 autosomale Polymorphismen, das entspricht einer Häufigkeit von 14,0 %. Die häufigste Variante war 16q11.

3.1.2.12. Ehepaare mit Aborten

306 Ehepaare mit Aborten wiesen insgesamt 65 autosomale Polymorphismen auf. Deren Häufigkeit beträgt damit 21,2 %. Die häufigsten Varianten waren 1q12, 9q12 und 16q11.

3.1.2.13. Personen mit pathologischem Knochenmarksbefund.

Pathologischer Chromosomenbefund bei Knochenmarksuntersuchung wird besonders bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie erhoben. In der Gesamtgruppe war dieses Krankheitsbild mit 49 Fällen am häufigsten vertreten. Andere Leukämieformen sowie verschiedene Anämien waren vergleichsweise selten. Von 101 Patienten mit pathologischem Knochenmarksbefund hatten nur 3 oder 3,0 % autosomale Varianten. Demgegenüber entsprach die Häufigkeit der Y-Varianten der im Gesamtkollektiv.
Über die Häufigkeit der einzelnen Autosomen-Varianten konnten selbstverständlich keine Aussagen gemacht werden.

3.2. Vergleich der Gruppen klinisch belasteter Personen untereinander und mit der Gruppe der Normalpersonen.

Vergleicht man die Häufigkeit von Normvarianten in den verschiedenen Gruppen, so fällt zunächst der ungewöhnlich niedrige Anteil von Normvarianten bei Personen mit pathologischem Knochenmarksbefund auf (Tab. 8). Daneben zeigen Patienten mit durchgehend balancierten wie auch mit unbalancierten Strukturstörungen und Patienten mit Strukturstörungen und gleichzeitiger Aneuploidie vermehrt Polymorphismen, verglichen mit dem Gesamtkollektiv und der Gruppe der Normalpersonen. In allen 3 Gruppen ist ihre Häufigkeit größer als 30 %, jedoch ist die Anzahl der Probanden in diesen Gruppen relativ klein(N = 92, 48, 29). In allen übrigen klinischen Gruppen liegt die Häufigkeit der Varianten zwischen 13 und 22 %.
Auch die Werte für die Gruppe der Normalpersonen liegen in diesem Bereich.
Bei den Normalpersonen und bei den Patienten mit gonosomalen Aneuploidien fanden sich im männlichen Geschlecht mehr Varianten als im weiblichen. In den übrigen klinischen Gruppen fehl-

ten diese Differenzen. Zwischen der Gruppe mit gonosomalen Aneuploidien und der Gruppe von Patienten mit Genitalmißbildungen und intersexuellem Genitale ergaben sich keine charakteristischen Unterschiede.
Ebenso stimmten die Häufigkeiten autosomaler Polymorphismen bei Patienten mit Trisomie 21, bei Patienten mit anderen autosomalen Aneuploidien und bei Patienten mit multiplen Mißbildungen bei normalem Karyotyp weitgehend überein.
Auch bei Eltern von Kindern mit freier Trisomie-21, bei Eltern mit mißgebildeten Kindern und bei Ehepaaren mit Aborten lag der Anteil von Probanden mit autosomalen Polymorphismen in der gleichen Größenordnung.
Die verschiedenen Polymorphismen zeigten keine auffällig unterschiedlichen Häufigkeiten in der Gruppe der Normalpersonen und bei den klinisch belasteten Patienten.
Die Varianten 16q11, 1q12 und 9q12 waren allgemein am häufigsten. Nur bei der Gruppe der Patienten mit freier Trisomie-21 und bei männlichen Patienten mit gonosomalen Aneuploidien waren die Satellitenvarianten der G-Chromosomen besonders häufig.

3.3. Verteilung und Weitergabe der Polymorphismen in Familien

Die Weitergabe von Polymorphismen konnte bei insgesamt 394 Familien geprüft werden.
Aus 244 Familien wurden bei männlichen Familienangehörigen die Y-Chromosomen hinsichtlich ihrer Obereinstimmung in Größe und Centromerlage geprüft. Überwiegend (239 Familien) zeigte sich eine gute bis sehr gute Obereinstimmung im Y-Chromosom, in 5 Familien (2 %) zeigten sich Diskrepanzen (vgl. 3.1.).
Bei den Autosomen-Polymorphismen konnten in Orcein- und Giemsa-Färbung für die Varianten 1q12, 9q12, Dp, Ds, 16q11, 17ph+, Fh+, Gp und Gs die Weitergabe bei insgesamt 153 Familien bestimmt werden. In 152 Familien zeigte sich dabei eine regelrechte

Weitergabe entsprechend einer Mendel'schen Vererbung. In einem Fall (0,7 %) zeigte sich eine echte Differenz. In annähernd gleicher Häufigkeit fanden sich mit 0,9 % Diskrepanzen bei den fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen (vgl. 3.1.).
Die Befunde deuten darauf hin, daß Y-Chromosomen häufiger zur Entstehung neuer Varianten neigen als variable Abschnitte der Autosomen. Jedoch auch bei Autosomen ist diese Möglichkeit auf Grund ihrer Häufigkeit von 0,5 - 1 % bei Familienuntersuchungen zu berücksichtigen.
In Familien mit reziproken Translokationen fanden sich besonders häufig autosomale Polymorphismen. Ihre Weitergabe innerhalb der Familie entsprach der Weitergabe von balancierten Translokationen (Abb. 7). Die Polymorphismen wurden in allen Familien, die gleichzeitig Strukturaberrationen und Polymorphismen zeigten (N = 23), unabhängig von der Strukturstörung bei Personen mit balancierter Translokation und bei Familienangehörigen mit normalem Karyotyp nachgewiesen.

3.3.1. Vergleich von Y-Chromosomen

Varianten der Y-Chromosomen waren im Gesamtkollektiv wie auch in den einzelnen Gruppen die häufigsten Polymorphismen.
In einer Familie, aus der 42 verschiedene Familienangehörige untersucht wurden, fanden sich 3 verschiedene, strukturell voneinander abweichende Y-Chromosomen, dies entsprach der Herkunft der männlichen Familienangehörigen von 3 verschiedenen männlichen Vorfahren.

3.3.2. Stammbaumanalysen

Bei der Keimzellenbildung wurden im untersuchten Kollektiv sowohl im männlichen wie auch im weiblichen Geschlecht Chromosomen mit Polymorphismen bei der Meiose ebenso häufig weitergegeben wie Chromosomen ohne Polymorphismen. In den 153 untersuchten Familien mit Polymorphismen der Autosomen war keine Auslese zugunsten oder gegen Polymorphismen zu beobachten.

Ihre Kombination und Weitergabe ist vergleichbar der Vererbung entsprechend den Mendel'schen Regeln. Durch die Familienuntersuchungen bei Eltern von Kinder mit Trisomie 21 oder Trisomie 13 konnte vielfach an Hand von Polymorphismen gezeigt werden, ob das trisome Chromosom mütterlichen oder väterlichen Ursprungs ist.
Auch in unserem Kollektiv konnten diese Varianten bei Kindern wie auch bei ihren Eltern nachgewiesen werden (vgl. Abb. 6).

3.3.3. Zwillingsuntersuchungen

Insgesamt wurden Chromosomenanalysen bei 27 Zwillingspaaren und einem Drillingspaar durchgeführt. Bei 4 Zwillingspaaren waren keine sicheren Angaben zur Eiigkeit zu erhalten. In 7 Fällen handelte es sich um sicher eineiige Zwillinge.
Bei den zweieiigen Zwillingspaaren (N = 16) und dem Drillingspaar fanden sich,ähnlich wie bei Geschwistern, große Ähnlichkeiten hinsichtlich der Polymorphismen. In der Gruppe der eineiigen Zwillingspaare stimmten die Polymorphismen miteinander überein, bis auf eine Diskrepanz in den Fluoreszenzvarianten bei einem Zwillingspaar, das gleichzeitig eine familiäre Translokation 8/10 aufwies (vgl. 3.1, 3.3. und Abb. 8).

3.3.4. Untersuchungen im Rahmen von Vaterschaftsgutachten

Im untersuchten Kollektiv wurden in 8 Fällen Chromosomenanalysen bei unehelich oder fraglich ehelich geborenen, mißgebildeten Kindern und teilweise bei ihren Eltern bzw. bei der Mutter und dem (nichtehelichen) Erzeuger durchgeführt. Bei 5 Kindern fand sich eine strukturelle Chromosomenstörung, die die Ursache der Mißbildungen darstellte. In 2 Fällen wies sie jeweils einer der Eltern in balancierter Form auf. Bei 2 weiteren Kindern war der Karyotyp normal, es waren jedoch gleichzeitig mehrere Polymorphismen vorhanden.

Bei 4 Kindern konnten die Chromosomen beider Elternteile untersucht werden. In allen 4 Fällen konnte die Vaterschaft des Erzeugers gesichert werden (Abb. 6). Diese Aussagemöglichkeit ist in Fällen, in denen ein anthropologisch-erbbiologischer Vergleich wie auch eine Untersuchung der Papillarleisten für den Vaterschaftsnachweis nicht in Frage kommen, von größter Bedeutung. Darüber hinaus kann die Chromosomenanalyse wie das Blutgruppengutachten bereits kurz nach der Geburt erstellt werden, so daß es in Zukunft für die Feststellung der Vaterschaft nicht notwendig sein wird, bis zum Abschluß des 3. Lebensjahres, also bis zu dem Zeitpunkt, an dem im allgemeinen die anthropologisch-erbbiologische Begutachtung möglich ist, zu warten. Auch für das serologische Gutachten ist bei mißgebildeten Kindern mit struktureller Chromosomenstörung die Chromosomenanalyse sehr wichtig, da sie in entsprechenden Fällen, kombiniert mit der Genkarte des Menschen, Hinweise auf Entkoppelungen geben kann.
Im Rahmen der Vaterschaftsbegutachtung wurde bei insgesamt 4 Fällen die Untersuchung chromosomaler Polymorphismen in das Gutachten mit eingeschlossen. In allen Fällen war es möglich, durch den Vergleich der variablen Chromosomenabschnitte bei Kind, Mutter und fraglichem Erzeuger Aussagen zu machen, die je nach der Anzahl der beurteilbaren Merkmale einen deutlichen bis eindeutigen Hinweis auf die Vaterschaft des Beklagten ergaben (vgl. auch Abb. 6).

Im Rahmen der neuen Gesetzgebung über die Reform des § 218 StGB ist eine Schwangerschaftsunterbrechung nach Inzest oder Vergewaltigung möglich. In diesen Fällen bietet die Chromosomenanalyse zur Bestimmung von Polymorphismen bis jetzt die einzige Möglichkeit zum Vaterschaftsnachweis, in gleicher Weise auch zu einem Ausschluß.

3.3.5. Pränatale Diagnostik und chromosomale Varianten

Pränatale Chromosomenanalysen zum Ausschluß angeborener Chromosomenstörungen gewinnen zunehmend in der klinischen Diagnostik

an Bedeutung. In gewisser Häufigkeit (2 von 80 Analysen im eigenen Untersuchungsgut) enthielt das Punktat nach der Amniocentese kleine Gewebestücke, die sowohl mütterlicher wie auch kindlicher Herkunft sein konnten. Gelangen sie mit in die Kulturgefäße, so wachsen sie nach unseren Erfahrungen etwa ebenso schnell wie die Zellen in der Amnionflüssigkeit und haben eine hohe Teilungsfrequenz. Hierdurch ist es in den verschiedenen Diagnostikzentren immer wieder dazu gekommen, daß der mütterliche an Stelle des kindlichen Karyotyps bestimmt wurde. Um diese Gefahr möglichst auszuschließen, werden am Erlanger Institut für Humangenetik in allen Fällen, wo Gewebestücke in den Kulturflaschen beobachtet werden, sofort bei beiden Eltern die chromosomalen Polymorphismen aus Lymphocytenkulturen bestimmt. Diese werden dann mit den fraglich kindlichen Polymorphismen verglichen. In einem Fall konnte so das gezüchtete Gewebe als sicher kindlichen Ursprungs gedeutet werden (Abb. 9).

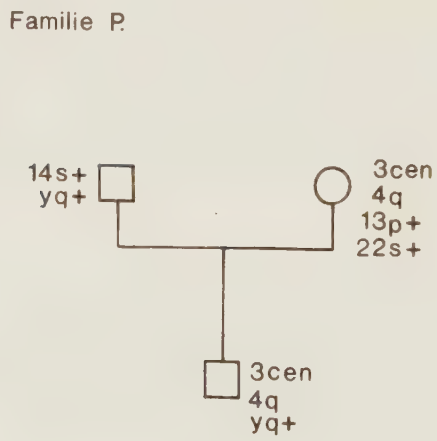


Abb. 9: Polymorphismen-Bestimmung zum Nachweis kindlicher und elterlicher Zellen bei der pränatalen Chromosomenanalyse.

In einem anderen Falle wurden die in der Kultur vorhandenen Gewebestücke einerseits als mütterliches Gewebe, andererseits aber auch als sicher kindliches Gewebe diagnostiziert, da in den kindlichen Zellen eine Normvariante nachgewiesen werden konnte, die väterlichen Ursprungs war.

3.4. Kombination von Strukturstörungen und Polymorphismen

Im untersuchten Kollektiv wiesen insgesamt 183 Chromosomen morphologische Strukturaberrationen auf. Davon zeigten sich 78 mal keine Polymorphismen im Karyotyp des Trägers, 105 mal wurden Varianten nachgewiesen. Am häufigsten waren das X-Chromosom und das Chromosom 21 mit je 30 verschiedenen Aberrationen betroffen. Beim X-Chromosom fanden sich bei 63,3 % der Probanden Polymorphismen im Karyotyp, beim Chromosom 21 bei 30 %.
Es folgten die Chromosomen 18 (N = 18 Aberrationen), 13 (N = 13) und 14 (N = 12). Bei ihnen lag der Anteil der Polymorphismen zwischen 39 und 67 %.
Die Satellitenvarianten traten für alle Strukturanomalien gehäuft bei 15s und 22s auf.

3.5. Inter- und intrachromosomale Verteilung induzierter sekundärer Chromosomenaberrationen.

Nach der Behandlung von Chromosomenkulturen mit dem clastogenen Agens Trenimon konnten insgesamt 856 induzierte Aberrationen lokalisiert werden. Die Zuordnung der Aberrationen erfolgte entsprechend dem Pariser Nomenklatur-Schema (Abb. 5). Die überwiegende Mehrzahl der Anomalien(81,5 %) ließ sich den negativen G-Banden zuordnen, nur 7,0 % waren in positiven G-Banden lokalisiert, daneben betrafen 3,5 % der Aberrationen den Centromerbereich.

Variable Abschnitte zeigten in 8,0 % der Fälle die Lokalisation der Aberrationen. Dieser Wert war fast ausschließlich (52 von 71 Beobachtungen) auf Störungen im Bereich der variablen Abschnitte 9q12 und Yq12 zurückzuführen.
Besonders auffallend war die geringe Zahl der Aberrationen im Bereich der kurzen Arme und Satelliten bei den Chromosomen der Gruppen D und G.
Bei der interchromosomalen Verteilung der Aberrationen wurde die gefundene Aberrationshäufigkeit des einzelnen Chromosoms mit den erwarteten Häufigkeiten verglichen, die sich aus der Berechnung der relativen Chromosomenlängen entsprechend der Pariser Nomenklatur ergeben (s. Pariser Nomenklatur Seite 42, Spalte D).
Bei den Chromosomen 1, 2 und 3 entsprach die Anzahl der gefundenen Störungswerte etwa den Erwartungswerten (Tab. 9). Bei den Chromosomen 5 und 6 lagen die gefundenen Werte über den Erwartungswerten. Bei den Chromosomen 4, 7 und 8 wurden die Erwartungswerte nicht erreicht, während beim Chromosom 9 der gefundene Wert fast doppelt so groß war wie erwartet. Dies war fast ausschließlich auf die ungewöhnliche Aberrationshäufigkeit im variablen Abschnitt 9q12 zurückzuführen.
Beim Chromosom 10 wurde der Erwartungswert ebenfalls überschritten, während er bei den Chromosomen 11 und 12 nicht erreicht wurde.
Bei den Chromosomen 13 - 18 lagen der erwartete und der gefundene Wert etwa in der gleichen Größenordnung, bei den Chromosomen 19 - 22 und beim X-Chromosom war der gefundene Wert wiederum niedriger als erwartet, besonders auffallend beim X-Chromosom, wo der gefundene Wert halb so groß war wie erwartet.
Beim Y-Chromosom wurde der Erwartungswert wieder überschritten, was, wie beim Chromosom 9, auf die gehäuften Aberrationen im variablen Abschnitt zurückzuführen war.

3.5.1. Verteilung der Störungen auf Banden, Zwischenbanden und variable Abschnitte

Untersucht man die Aberrationsverteilung auf den einzelnen Chromosomen, so ergeben sich charakteristische Aberrationsmaxima (Tab. 10).
In diesen Regionen maximaler Aberrationen lassen sich wiederum Bänder erkennen, die besonders oft betroffen sind. Außer bei den variablen Bändern 9q12 und Yq12 handelt es sich dabei ausschließlich um negative G-Banden (Tab. 10).
Diese Banden liegen im mittleren Bereich der Chromosomenarme, mit Ausnahme des variablen Bandes 9q12, das in der Nähe des Centromers lokalisiert ist,und Yq12, einem terminalen Band.
Die langen Arme der Chromosomen zeigten häufiger Aberrationsmaxima als die kurzen Arme.

3.5.2. Vergleich der gefundenen Störungsmaxima mit den Stellen häufigster Strukturstörungen

Die gefundenen Störungsmaxima bei induzierten Aberrationen wurden mit der Lage von 161 angeborenen Chromosomenstörungen (balanciert und unbalanciert) verglichen. Maximal betroffen waren hier die Chromosomen 13, 14, 18, 21 und X. Bei diesen Chromosomen überstiegen die gefundenen Werte auffällig die Erwartungswerte, während vor allem bei den Chromosomen der A- und C-Gruppe die Beobachtungswerte unter den Erwartungswerten blieben.
Zu berücksichtigen ist hier allerdings die kleine Zahl der Beobachtungen und die Tatsache, daß bestimmte Chromosomenstörungen einen Letalfaktor darstellen dürften und daher im Kollektiv unterrepräsentiert bleiben müssen.

3.5.3. Vergleich der Störungsmaxima mit der Lage der Polymorphismen

Auffällig ist vor allem die von der vorhergehenden Gruppe abweichende intrachromosomale Aberrationsverteilung. Auch hier ist selbstverständlich die geringe Zahl der Aberrationen zu berücksichtigen. Dennoch ist auffällig eine allgemeine Häufung der Aberrationsstellen in den terminalen Regionen der Chromosomen, sowie in den negativen G-Banden 5p13 und 18p11, in den variablen Abschnitten der Chromosomen 13, 14 und 21 und im Centromerbereich des X-Chromosoms.
Die variablen Banden des menschlichen Karyotyps neigen damit nicht automatisch zur Bildung struktureller Chromosomenstörungen (Translokationen, Inversionen, Deletionen und Duplikationen). Aus einer großen Literaturübersicht angeborener menschlicher Chromosomenanomalien (Borgaonkar, 1975) wurde die intrachromosomale Aberrationsverteilung beispielhaft für die Chromosomen 1, 3, 4 und Y zusammengestellt.
Beim Chromosom 1 fanden sich 9 % der Aberrationen im variablen Abschnitt 1q12 (4 von 44), beim Chromosom 3 waren es 3,9%(N=26) beim Chromosom 4 waren es 0 % (N = 30) und beim Y-Chromosom, bei dem allerdings nur 12 Störungen berücksichtigt werden konnten, waren es 16,7 %.

3.5.4. Vergleich der Störungsmaxima in variablen Abschnitten bei verschiedenen clastogenen Substanzen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die sekundären Chromosomenaberrationen mit Trenimon induziert. Die Befunde für inter- und intrachromosomale Aberrationsverteilung zeigen ähnliche Verhältnisse, wie sie von anderen Autoren für verschiedene Substanzen beschrieben wurden (Holmberg et al. 1973; Aymé et al. 1976; Aula et al. 1976). Bei Untersuchungen nach Behandlung von Chromosomenkulturen mit Mitomycin-C fanden 2 Untersuchergruppen gehäuft Austausche in den variablen Abschnitten von Chromosom 1, 9 und 16 (Bourgeois 1974; Brøgger, 1974).

4. Diskussion

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden 19 verschiedene Normvarianten oder Polymorphismen der menschlichen Chromosomen im untersuchten Gesamtkollektiv (N = 4030) bestimmt und in ihrer Häufigkeit an Hand von 3 verschiedenen Techniken zur Chromosomendarstellung miteinander verglichen. Es ergaben sich dabei charakteristische Häufigkeiten, die zwischen 0,01 und 40% lagen für die einzelnen Varianten.

Bei den verschiedenen Typen von Polymorphismen wurden für die Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22 bereits alle möglichen Varianten in den kurzen Armen und in den Satelliten zusammengefaßt. So umfassen Veränderungen in 13p Vergrößerungen des kurzen Armes, Deletionen und eine mögliche brillante Fluoreszenz der Stufe 5. Bei 13s-Varianten handelt es sich um Satellitenvergrößerungen, Satellitenverdoppelungen, verlängerte Satellitenfäden und eine Fluoreszenz der Intensitätsstufe 5 (vgl. Abschnr. 2.3.). Würde man alle diese Sonderformen getrennt berücksichtigen, so erhöht sich die Anzahl möglicher Varianten auf insgesamt 43. Praktisch dürfte jedoch, besonders bei Häufigkeitsbestimmungen, die Zusammenfassung in diesen Bezirken angebrachter sein.

Da ein großer Teil des untersuchten Gesamtkollektivs aus klinisch belasteten Personen bestand (N = 3807), blieb zunächst die Frage zu klären, ob hier überhaupt allgemein gültigere Aussagen über die Häufigkeit und Verteilung von Polymorphismen getroffen werden können. Hierzu wurde das Kollektiv der Normalpersonen als Vergleichsgruppe herangezogen. Dabei konnte festgestellt werden, daß die beobachteten Häufigkeiten für Orcein- und Giemsa-Varianten in beiden Kollektiven in der gleichen Größenordnung liegen. Bei den Fluoreszenzvarianten war ebenfalls kein Unterschied zwischen den Variantenhäufigkeiten bei pathologischem und normalem Karyotyp feststellbar. Entsprechende Beobachtungen bei Anwendung der Fluoreszenztechnik wurden von Schwinger (1976) veröffentlicht.

Die Feststellung in der Gruppe der Normalpersonen und bei den Patienten mit gonosomalen Aneuploidien, daß die männlichen Probanden mehr Varianten aufweisen als die weiblichen, ist sehr ungewöhnlich. Eine Erklärung hierfür ließ sich aus den vorliegenden Befunden nicht ableiten. Zankl (1974) fand bei normalen Neugeborenen, bei gesunden Erwachsenen und bei mongoloiden Kindern ebenfalls mehr Polymorphismen im männlichen als im weiblichen Geschlecht. Bei den Eltern mongoloider Kinder fand er umgekehrte Verhältnisse. Diese Befunde konnten durch die vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Ähnliche Beobachtungen hinsichtlich der Polymorphismenhäufigkeiten im männlichen und weiblichen Geschlecht gehen aus den Arbeiten von Court-Brown et al. (1966) und Walzer et al. (1969) hervor, während andere Autoren diese Differenzen nicht feststellten (vergl. Abschn. 1.3.).

Ein großer Teil der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Normvarianten läßt sich einwandfrei definieren. Hierzu zählen alle Fluoreszenzvarianten, Varianten durch betonte sekundäre Einschnürungen und Verdoppelungen von Satelliten. Bei den übrigen Autosomenvarianten und bei den Varianten des Y-Chromosoms ist dies wegen der fließenden Obergänge zwischen der Normalgröße bestimmter Abschnitte und ihren Extremgrößen noch nicht in gleicher Weise möglich. Hierzu zählen die variablen Abschnitte 1q12, 9q12, 16q11, Yq12, sowie die kurzen Arme und Satellitenregionen der satellitentragenden Gruppen D und G. Mit der Definition der Varianten wird daher gleichzeitig ein Teil der Obergangsformen ausgeschlossen. Dadurch ist auch zu erklären, daß für diese Varianten teilweise recht unterschiedliche Häufigkeiten in der Literatur angegeben worden sind(vgl. Abschn. 1.2.).

In der genetischen Beratung ist eine genaue Kenntnis der Normvarianten deswegen heute von so entscheidender Bedeutung, weil in der pränatalen Diagnostik eine klare Abgrenzung gegenüber Struk-

turaberrationen, denen klinisch die Bedeutung von Chromosomenkrankheiten zukommt, erfolgen muß. In solchen Fällen ist eine Chromosomenanalyse der Eltern erforderlich, wie die beiden folgenden Beispiele erläutern sollen.

1) Bei einer 37jährigen Frau war in den USA auf Grund des erhöhten Alters in der Schwangerschaft eine Amniocentese zur pränatalen Chromosomenanalyse durchgeführt worden. Die Untersuchung des fetalen Karyotyps ergab auf dem Chromosom 22 an Stelle der normalen Satelliten einen sehr großen brillant fluoreszierenden Abschnitt. Da der Verdacht auf das Vorliegen einer Y-Translokation geäußert wurde, erfolgte - ohne daß zunächst eine Chromosomenanalyse der Eltern durchgeführt wurde - eine zweite Amniocentese, in deren Verlauf es zum Abort kam. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab einen völlig normal entwickelten Embryo. Da bei dem Ehepaar weiterhin Kinderwunsch bestand, wandte es sich vor einer weiteren Schwangerschaft zur genetischen Beratung an das Erlanger Institut für Humangenetik. Die erst hier durchgeführte Chromosomenanalyse der phänotypisch unauffälligen Eltern ergab bei der Ehefrau die gleiche ungewöhnliche Strukturvariante. Damit hätte schon nach der ersten Amniocentese die genetische Bedeutungslosigkeit der hier vorliegenden Variante durch eine Untersuchung der Eltern geklärt werden können. Der hier im einzelnen geschilderte Fall läßt erkennen, daß es bei morphologisch auffälligen Befunden der pränatalen Chromosomenanalyse in jedem Falle notwendig ist, Chromosomenanalysen bei den Eltern zur weiteren Abklärung durchzuführen. Sie ergaben bei den eigenen Fällen immer, daß die Variante des Feten auch bei einem Elternteil nachweisbar war.

2) In einem weiteren Falle bat ein Ehepaar um genetische Beratung, da die Mutter der ratsuchenden Ehefrau wiederholte Aborte gehabt hatte. Die Chromosomenanalyse der Ehepartner ergab, daß bei der Ehefrau eine Verdoppelung des variablen Abschnittes 1q12 vorlag, die auch bei ihrer Mutter nachgewiesen werden konnte. Da es sich hier um die erste von uns beobachtete Verdoppelung der Variante

handelte, wurde eine Stellungnahme weiterer Cytogenetiker (Mikkelsen, Buckton, Zech, pers. Mitt.) eingeholt. Diese nahmen an, daß die Veränderung ein erhöhtes genetisches Risiko darstellt und rieten zur Amniocentese in jeder Schwangerschaft und zur Interruptio auch bei Vorliegen der verdoppelten Variante. Entgegen dieser Meinung kamen wir nach eingehender Rücksprache mit dem Ehepaar zu dem übereinstimmenden Schluß, auf eine Amniocentese zu verzichten, einmal weil die Träger dieser Variante (Ehefrau und deren Mutter) gesund waren, zum anderen, weil die Aborte der Mutter nach den anamnestischen Daten eher durch exogene als durch endogene Faktoren zu erklären waren und keine Mißbildungen in der Familie aufgetreten waren. Das Risiko eines ungleichen meiotischen crossing over wurde als geringer angesehen als das Risiko der Amniocentese. Die Geburt zweier gesunder Kinder aus komplikationslosen Schwangerschaften bestätigte die Richtigkeit dieser Entscheidung.

In einem weiteren Teil der vorliegenden Untersuchungen wurden die variablen Chromosomenabschnitte im Vergleich zu anderen Chromosomenregionen hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber exogenen Faktoren geprüft.
Bei den Untersuchungen zur Empfindlichkeit bestimmter Chromosomenabschnitte gegenüber der clastogenen Substanz Trenimon fällt die Häufung von Aberrationen in negativen Bändern bei der angewandten G-Banden-Technik auf. Entsprechendes wurde von verschiedenen Autoren bei Anwendung der G- und Q-Banden-Technik beschrieben (vgl. Abschn. 3.5.).
Verwendet man dagegen die R-Banden-Technik, die ein umgekehrtes Bandenmuster zur G- und Q-Banden-Technik ergibt (reverse banding), so erscheinen die Aberrationsmaxima in den positiven Bändern der G-Banden-Technik, die jedoch bei der angewandten R-Banden-Technik das Erscheinungsbild von negativen Banden bieten.
Diese verschiedenen Befunde sprechen dafür, daß die Aberrationsmaxima eher an den Grenzen zwischen negativen und positiven Bändern zu suchen sind als in diesen (Dutrillaux, pers. Mitt.).

Bei den Trägern der Varianten 16q11 (N = 2) und 17ph+ (N = 2) wurde zusätzlich geprüft, ob diese Varianten eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Trenimon zeigen. Die Lokalisation der induzierten Aberrationen ergab, daß diese Polymorphismen keine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der clastogenen Substanz aufweisen.

Für die Definition, die Häufigkeitsbestimmung und die Charakterisierung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Polymorphismen ergaben sich, wie im vorhergehenden auch in Kombination mit den Ergebnissen anderer Autoren dargestellt wurde, neue Grundlagen der Beurteilung und Bewertung.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenen Arbeit wurde die Häufigkeit der verschiedenen Normvarianten menschlicher Chromosomen bestimmt und ihre Bedeutung für die klinische Cytogenetik, für die pränatale Diagnostik und die damit verbundene genetische Beratung sowie für die Abstammungsbegutachtung aufgezeigt.

Ausgangsmaterial für die vorliegenden Chromosomenuntersuchungen waren 5000 Personen. Von diesen waren 970 Familienangehörige von Ausgangsprobanden. Die Berechnungen der Häufigkeit von Polymorphismen bezogen sich daher auf 4030 nicht miteinander verwandte Personen. Insgesamt fanden sich 19 verschiedene Varianten bei 13 der 46 Chromosomen des menschlichen Karyotyps. Sechs dieser Chromosomen wiesen 2 variable Abschnitte auf, die übrigen 7 je einen. Durch unterschiedliche Färbetechniken (Orcein-Färbung, G- und Q-Banden Technik) ließen sich 4 Gruppen von Normvarianten unterscheiden:

1. Varianten von heterochromatischen, variablen Abschnitten
2. Satellitenvarianten
3. Varianten durch betonte sekundäre Einschnürungen
4. Varianten durch unterschiedliche Fluoreszenzintensität nach Färbung mit Fluoreszenzfarbstoff

Bei der Gesamtauswertung der verschiedenen Techniken war die Fluoreszenzvariante des Chromosoms 3 mit 38,3 % die häufigste Variante des menschlichen Karyotyps. Diese Variante war nur in der Fluoreszenztechnik nachweisbar. Alle weiteren Normvarianten folgen erst in großem Abstand. Die zweithäufigste Variante ist die des Y-Chromosoms mit 5,9 %. Sie stellt die Summe verschiedener struktureller Veränderungen im variablen Abschnitt des Y-Chromosoms dar, wobei Verlängerungen der variablen Region mit 88,0 % überwiegen. Nach ihrer Häufigkeit folgen die Varianten 16q11, 22s, 4q, 21s und 1q12. Ein größerer Teil der Varianten

liegt in seiner Häufigkeit unter 1 %. Im Gesamtkollektiv (N=4030) wie auch in einer Gruppe von gesunden Personen der Durchschnittsbevölkerung (N=223) und bei verschiedenen klinisch belasteten Personengruppen waren die gleichen Varianten am häufigsten vertreten.

Im Gesamtkollektiv wiesen bei Orcein- und Giemsa-Banden-Färbung 15,8 % der Personen eine Variante der Autosomen auf, bei Fluoreszenzfärbung waren es 64,2 %. Bei der Orcein- und Giemsa-Färbung zeigten 12,7% der Autosomen eine Variante, 2,4 % 2 Varianten, die übrigen Werte lagen unter 1 %. Maximal wurden 7 Varianten bei einer Person beobachtet.
Für die Gruppe Orcein- und Giemsa-gefärbter Chromosomen konnte nachgewiesen werden, daß die Variantenzahl pro Person nicht einer unabhängigen zufallsgemäßen Verteilung entsprach, sondern daß besonders im oberen Bereich die Beobachtungswerte signifikant über den Erwartungswerten lagen.
Bei Fluoreszenzfärbung zeigten 22,2 % der Probanden (N = 81) eine Variante und 28,4 % zeigten 2 Varianten. Die höchste Zahl der Varianten bei einer Person betrug 5. Die Verteilung der Varianten entsprach in etwa der Erwartung.

Die Häufigkeit von Normvarianten in einzelnen Familien sowie ihre Weitergabe wurde für das Y-Chromosom bei 244 Familien untersucht und für die Varianten der Autosomen bei 153 Familien (Giemsa- und Orcein-Technik). Für die Fluoreszenzuntersuchungen standen 12 Familien zur Verfügung. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (N = 396 Familien) war die Verteilung der Varianten in den Familien regelrecht, ihre Struktur und Größe war in der jeweiligen Familie konstant,und ihre Weitergabe war vergleichbar einer Vererbung entsprechend den Mendelschen Regeln.
In Einzelfällen waren jedoch charakteristische Abweichungen zu beobachten, die Neubildungen entsprechen dürften. Ihre Häufigkeit war für das Y-Chromosom mit 2 % am größten, für Autosomenvarianten nach Giemsa- und Orcein-Färbung betrug sie 0,7 % und nach Fluoreszenzfärbung 0,9 %.

In diesen Fällen konnte jedoch gleichzeitig gezeigt werden, daß auch bei familiärer Diskrepanz in einer Normvariante die Abstammung des jeweiligen Probanden von seinen Eltern auf Grund des Vergleiches der übrigen Varianten sicher nachgewiesen werden kann.
Diese Bestimmungen der Neubildungsrate sind als Bezugsgrößen für künftige Untersuchungen im Rahmen von Vaterschaftsgutachten und pränatalen Untersuchungen von größter Bedeutung.

Bei einem Vergleich von einer Gruppe von Personen der Durchschnittsbevölkerung (N = 223) und 13 Gruppen klinisch belasteter Personen (N = 2818) ergaben sich Unterschiede in der Häufigkeit von Probanden mit Normvarianten.
Während Personen mit strukturellen Chromosomenaberrationen in balancierter wie auch in nicht balancierter Form gegenüber der Gruppe von Personen der Durchschnittsbevölkerung eine Vermehrung von Normvarianten zeigten, fanden sich bei Patienten mit pathologischen Knochenmarksbefund verschiedener Genese fast keine Normvarianten.

Die Verteilung der Varianten in den einzelnen Gruppen zeigte bei vergleichbaren Probandenzahlen keine auffälligen Unterschiede. Eine Ausnahme bilden Patienten mit freier Trisomie 21 und männliche Patienten mit gonosomaler Aneuploidie. Bei ihnen ist die Zahl der Satellitenvarianten an G-Chromosomen vermehrt.
Damit scheinen Normvarianten bei verschiedenen Krankheitsbildern in ihrer Häufigkeit gegenüber der Norm verändert zu sein.

Untersucht man die Verteilung der Normvarianten bei Personen mit angeborenen Strukturstörungen der Chromosomen, so zeigt es sich, daß die Satellitenvarianten 15s und 22s gehäuft bei allen Strukturanomalien zu finden sind.
Betrachtet man die Kombination von Autosomenvarianten nach Orcein- und Giemsa-Färbung, so scheinen die Kombinationen der Varianten 1q12, 9q12 und 16q11 besonders häufig zu sein. Jedoch sind hier die Zahlen zu klein für exakte Aussagen.

In einer Serie von in-vitro Versuchen wurde die Empfindlichkeit der variablen Chromosomenregionen gegenüber dem clastogenen Agens Trenimon geprüft und mit der Empfindlichkeit der übrigen Chromosomenregionen verglichen. Insgesamt wurden 856 sekundäre Aberrationen auf den nach der Giemsa-Banden-Technik gefärbten Chromosomen lokalisiert. Die Mehrzahl der Aberrationen (81,5 %) lag im Bereich der negativen Banden, 7,0 % im Bereich der positiven Banden,wobei die Bruchstellen offenbar eher im Grenzbereich zwischen positiven und negativen Bändern als in diesen selbst zu lokalisieren sind, 3,5 % der Aberrationen lagen im Centromerbereich und 8,0 % auf verschiedenen variablen Abschnitten.
Die Störungen in den variablen Bereichen ließen sich überwiegend (52 von 71 Fällen) den Varianten 9q12 und Yq12 zuordnen. Die übrigen variablen Abschnitte, besonders die kurzen Arme und die Satellitenregionen von den Chromosomen der Gruppen D und G zeigten eine auffallend geringe Beteiligung.
Es konnte somit gezeigt werden, daß zwar eine unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Chromosomenregionen besteht, daß sich aber variable Abschnitte nicht einheitlich verhalten und in ihrer Mehrzahl nur selten Störungen aufweisen.
Dieses ist neben den Familienbefunden ein weiterer Hinweis auf die Stabilität variabler Abschnitte der Chromosomen.

Für die klinische Diagnostik der Erkennung von chromosomal bedingten Krankheiten gewinnen Normvarianten zur Zeit zunehmend an Bedeutung. Sollten weitere Untersuchungen wiederum Hinweise auf das vermehrte Vorkommen von Normvarianten bei Personen mit Strukturstörungen ergeben, so dürfte die Vermutung, daß gemeinsame oder ähnliche genetische Faktoren für ihre Entstehung von Bedeutung sind, weiter gestützt werden. In diese Richtung weisen auch die Befunde, daß höhere Zahlen von Varianten bei einer einzelnen Person häufiger zu erwarten sind als der Erwartung entspricht.

Für den Bereich der pränatalen Diagnostik angeborener Chromosomenstörungen wurde an Hand von Beispielen gezeigt, daß allein die Möglichkeit der Bestimmung von Normvarianten eine sichere Gewähr für die Analyse des kindlichen Karyotyps bietet.

Für die Abstammungsbegutachtung haben die durchgeführten Familienuntersuchungen bewiesen, daß die Feststellung und Analyse von Normvarianten eine Untersuchungsmethode darstellt, die in gleicher Weise wie das Blutgruppengutachten - unabhängig vom Alter des Kindes - einen Abstammungsnachweis ermöglicht. Bei Kindern mit angeborenen Mißbildungen und Dysplasien, bei denen auf Grund morphologischer Veränderungen ein anthropologisch-erbbiologischer Merkmalsvergleich nicht oder nur beschränkt zu einer Urteilsfindung kommen kann, sind mit der Feststellung und Analyse der Normvarianten weitere sichere Aussagen über die Abstammung möglich.

Summary

In the publication presented here, the frequency of the different polymorphisms of human chromosomes is determined and their significance demonstrated in the fields of clinical cytogenetics, prenatal diagnosis and the associated genetic counselling, and for the determination of paternity.

The material for this study was provided by a group of 5,000 persons, 970 of whom were relatives of a proband. Thus the computations of the frequencies of polymorphisms were based on 4,030 unrelated people. Altogether, 19 different variants were found in 13 of the 46 chromosomes of the human karyotype. Six of these chromosomes have 2 variable regions, the remaining 7 show only one each. By the application of several staining techniques (Orcein-staining, G- and Q-banding techniques) four groups of variants could be distinguished:

1. Variants of heterochromatic, variable regions,
2. Satellite variants,
3. Variants with conspicuous secondary constrictions,
4. Variants showing fluorescence of different intensity after treatment with a fluorescent stain.

An overall evaluation of all the different techniques showed the fluorescence variant of chromosome 3 to be the most common norm variant of the human karyotype, with a frequency of 38.3 %.

This variant was visible only after treatment with a fluorescent stain. All other polymorphisms were far less frequent, the second most common being that of the Y-chromosome at 5.9 %. This represents the sum of several different structural alterations in the variable region of the Y-chromosome, whereby elongations of this section predominate with 88.0 %. Next are the following polymorphisms in order of frequency: 16q11, 22s, 4q, 21s, 1q12. Most variants have a frequency of less than 1 %. In the total sample (N = 4,030), in a group of healthy people from the general population (N = 223), and in several groups of clinic patients, the same variants were always found to be the most frequent.

Within the whole group, after Orcein- or Giemsa-staining 15.8 % of the people tested were found to have an autosomal variant, after fluorescent staining 64.2 % variants were found. With Orcein- and Giemsa-techniques, 12.7 % showed one single autosomal variant, 2.4 % two variants, the other values all being under 1 %. A maximum of 7 variants in one person was observed.

For the group with Orcein- and Giemsa-stained chromosomes, it could be ascertained that the number of variants per person is not independently,at random,distributed, but that particularly in the upper ranges, the observations were significantly above the expected values.

For the fluorescent stained chromosomes 22.2 % of the probands (N = 81) showed one variant, and 28.4 % two variants. The highest number of variants in one person was 5. The distribution of these polymorphisms was about that expected.

The frequency of polymorphisms and their transmission within individual families was investigated for the Y-chromosome in 224 families, and for the autosomes in 153 families (Orcein- and Giemsa-staining). Twelve families were available for fluorescence investigations. In the majority of cases (N = 396 families) the distribution of norm variants was as expected, the structure and size within each family was constant and their transmission was comparable to a Mendelian inheritance.

However, in single cases a characteristic deviation was observed which could be interpreted as a spontaneous mutation. Its frequency was highest for the Y-chromosome at 2 %. For autosomal variants in Orcein- and Giemsa-stained preparations the frequency was 0.7 %, and with fluorescence techniques 0.9 %.

For each of these cases, the ancestry of the child could be proven by a comparison of the other variants, even if there was a familial discrepancy in one variant. The determination of this rate of spontaneous generation of chromosome polymorphisms is most important for future prenatal examinations and investigations of disputed paternity.

Comparison of a sample of the general population (N = 223) with 13 groups of clinic patients (N = 2,818) revealed differences in the frequency of polymorphisms. Persons having structural chromosome aberrations in a balanced or unbalanced form, have more chromosome variants than the general population, whereas patients with several different pathological bone marrow conditions were found to have almost no norm variants.

The distribution of variable chromosome regions within the groups for comparable numbers of probands is not strikingly different. Exceptions to this are the patients with a free trisomy 21 and male patients with gonosomal aneuploidy, where the number of G-chromosome satellite variants is increased. This implies that the frequency of polymorphisms in some illnesses seems to be altered compared with the norm.

When investigating the distribution of norm variants in persons with congenital structural chromosome defects, the satellite variants 15s and 22s are found to be more frequent in all patients with structural chromosome anomalies.

Considering the combinations of autosomal variants detected by Orcein- and Giemsa-staining, the combination of 1q12, 9q12, and 16q11 seem to be particularly frequent, but the sample is too small for any precise statement.

In a series of in-vitro experiments the sensitivity of the variable chromosome sections to the clastogen substance Trenimon was compared with that of other chromosome regions. In all, 856 secondary aberrations were localized using Giemsa-banding techniques. The majority of aberrations (81.5 %) were in the negative bands, 7.0 % in the positive bands, whereby the break points seem to be localized more often at the edge between positive and negative bands. 3.5 % of the aberrations occurred in the centromere region and 8.0 % within different variable regions.

Most of the aberrations in the variable regions (52 of 71 cases) could be assigned to the variants 9q12 and Yq12. Those in other variable sections, particularly the short arms and satellite variants of the groups D and G, were conspicuously rare.

These results demonstrate that the different chromosome regions (negative and positive G-bands, centromeres variable bands) show non-uniform sensitivity. But the results also illustrate that the group of variable bands does not show uniform behaviour with the clastogen substance and that the majority, in fact, rarely show any aberrations. These results, along with the family observations, demonstrate the stability of variable chromosome bands.

Polymorphisms are becoming more and more important for the clinical diagnosis and recognition of illnesses caused by chromosome aberrations.

If further investigations should indicate that norm variants are more frequent in persons having structural chromosome defects, this would support the suggestion that common or similar genetic factors are responsible for their origin. The fact that individuals having several variants are found more often than expected would also support this hypothesis.

As to prenatal diagnosis of primary chromosome aberrations, several cases have shown that only the determination of norm variants offers a guarantee that the foetal karyotype is analyzed and not the karyotype of maternal cells contaminating the cell culture.

The paternity determinations discussed here demonstrated that the identification and analysis of chromosome polymorphisms can be a useful tool in these investigations. This method can furnish evidence independently of the child's age, in the same way as a blood group determination. Such analyses are particularly important where children with congenital deformities and dysplasias are involved, whose morphological abnormalities make a comparison of physical features difficult or impossible.

6. Literaturverzeichnis

ARRHIGI, G., T.C. HSU: Localization of heterochromatin in human chromosomes. - Cytogenetics 10 (1971) 81 - 86

AULA, P., H. von KOSKULL: Distribution of spontaneous chromosome breaks in human chromosomes. - Hum.Genet. 32 (1976) 143 - 148

AYMÉ, S., J.F. MATTEI, M.G. MATTEI, Y. AURRAN, F. GIRAUD: Nonrandom distribution of chromosome breaks in cultured lymphocytes of normal subjects. Hum. Genet. 31 (1976) 161 - 175

BATTAGLIA, E., G. GUANTI, P. BARSANTI, P. PETRINELLI: Chromosomal survey in 298 normal subjects and 1253 cases of congenital disorders during 1966 - 1970. - Acta Genet. Med. Gemellol. 20 (1971) 123 - 173

BORGAONKAR, D.S.: Chromosomal variation in man. A catalog of chromosomal variants and anomalies. - The John Hopkins University Press, Baltimore and London, 1975

BOURGEOIS, C.A.: Distribution of Mitomycin C - induced damage in human chromosomes with special reference to regions with repetitive DNA. - Chromosoma 48 (1974) 203 - 211

BRØGGER, A.: Different patterns of chromosome exchange induced by methyl-metanesulphonate and mitomycin C in human cells. - Hereditas 77 (1974) 205 - 208

BUCKTON, K.E., M.L. O'RIONDAN, P.A. JACOBS, J.A. ROBINSON, R.HILL, H.J. EVANS: C- and Q-band polymorphisms in the chromosomes of three human populations. - Ann. Hum. Genet. (Lond.) 40 (1976) 99 - 112

CARNEVALE, A., B.B. IBANEZ, V. DEL CASTILLO: The segregation of C- band polymorphisms on chromosomes 1, 9 and 16. - Amer. J. hum. Genet. 28(1976) 412 - 416

CARTER, C.O., J.L. HAMERTON, P.E. POLANI, A. GUNALP, S.D.V.WELLER: Chromosome translocation as a cause for familial mongolism. - Lancet II (1960) 678 - 680

CASPERSSON, T., L. ZECH, C. JOHANSSON: Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. - Exp. Cell Res. 60 (1970) 315

CASPERSSON, T., G. LOMAKKA, L. ZECH: The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes distinguishing characters and variability. - Hereditas 67 (1971) 89 - 102

CHAGANTI, R.S.K., L.R. WEITKAMP, J. FLEMING, G. MILLER, J. GERMAN: Polymorphic chromosomes and gene assignment in man. - Cytogenet. Cell Genet. 14 (1975) 93 - 98

COURT BROWN, W.M., K.E. BUCKTON, P.A. JACOBS, J.M. TOUGH, E.V. KUENSSBERG, J.D.KNOX: Chromosome studies on adults. - Eugenics Laboratory Memoirs 42, London, 1966

COURT BROWN, W.M.: Human population cytogenetics. - North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1967

CRAIG-HOLMES, A.P., F.B. MOORE, M.W. SHAW: Polymorphism of human C-band heterochromatin. I. Frequency of variants. Amer. J. Hum. Genet. 25 (1973) 181 - 192

CRAIG-HOLMES, A.P., F.B. MOORE, M.W. SHAW: Polymorphism of human C-band heterochromatin. II. Family studies with suggestive evidence for somatic crossing over. - Amer. J. Hum. Genet. 27 (1975) 178 - 189

DEKABAN, A.S., M.N. BENDER, G.E. ECONOMOS: Chromosome studies in mongoloids and their families. - Cytogenetics 2 (1963) 61 - 71

DUTRILLAUX, B., J. LEJEUNE: Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. - C.R. Acad. Sci.(Paris) 272 (1971), 2638 - 2640

DUTRILLAUX, B., J. COUTURIER, C.L. RICHTER, E. VIEGAS-PÉQUIGNOT: Sequence of DNA replication in 277 R- and Q-bands of human chromosomes using a BrdU treatment. - Chromosoma 58 (1976) 51 - 61

EDGREN, J., A. de la CHAPELLE, R. KÄÄRIÄINEN: Cytogenetic study of 73 patients with Down's syndrome. J. Mental Defic. Res. 10 (1966) 47 - 62

FERGUSON-SMITH, M.A., M.E. FERGUSON-SMITH, P.M. ELLIS, M. DICKSON: The sites and relative frequencies of secondary constrictions in human somatic chromosomes. - Cytogenetics 1 (1962) 325 - 343

FERGUSON-SMITH, M.A., P.M. ELLIS, O. MUTCHINICK, K.P. GLEN, G.B.CÔTÉ, J.H. EDWARDS: Centromeric linkage. - Cytogenet. Cell Genet. 14 (1975) 130 - 137

FORD, C.E., J.L. HAMERTON: The chromosomes in man. - Nature (Lond.) 178 (1956) 1020 - 1023

GANNER, E., H.J. EVANS: The relationship between patterns of DNA replication and of quinacrine fluorescence in the human complement. - Chromosoma 35 (1971) 326 - 341

GEBHART, E., D. BAUER: Inter- und intrachromosomale Verteilung von Chromatidtranslokationen nach Einwirkung von Trenimon auf menschliche Leukozyten in vitro. - Chromosoma 32 (1970) 152 - 161

GENEST, P.: An eleven-generation satellited y chromosome. - Lancet I (1972) 1073

GENEST, P., J. LEJEUNE: Recherche sur l'origine d'un petit chromosome y multicentenaire. - Ann. Génét. 15 (1972) 51 - 53

GERAEDTS, J.P.M., P.L. PEARSON: Fluorescent chromosome polymorphisms, frequency and segregation in a Dutch population. - Clin. Genet. 6 (1974) 247-257

HAMERTON, J.L., F. GIANELLI, P.E. POLANI: Cytogenetics of Down's syndrome. I. Data on a consecutive series of patients referred for genetic counselling and diagnosis. - Cytogenetics 4 (1965) 171 - 185

HAMERTON, J.L., M. RAY, Chr. WILLIAMSON, G.C. DUCASSE: Chromosome studies in a neonatal population. - Canad. med. Ass. J. 106 (1972) 776 - 779

HIRSCHHORN, K.: Abnormalities of the acrocentric chromosomes. - Proc. XI. Int. Congr. Genet. 1963, 304

HOLMBERG, M., J. JONASSON: Preferential location of X-ray induced chromosome breakage in the R-bands of human chromosomes. - Hereditas 74 (1973) 57 - 68

HOWELL, W.M., Th. E. DENTON: Negative silver staining in A-T and satellite DNA-rich regions of human chromosomes. - Chromosoma 57 (1976)165 - 169

ITO, N., S. MAKINO: A preliminary note on a case of trisomic Down's syndrome with a short arm deletion of a G-group (21-22) chromosome. - Proc. Japan. Acad. 42 (1966) 1207 - 1210

JACOBS, P.A., M. BRUNTON, W.M. COURT BROWN: Cytogenetic studies in leucocytes on the general population. Subjects of ages 65 years and more. Ann. Hum. Genet. (Lond.)27 (1964) 353

JARVIK, L.F., F.S. YEN, J. FLEISS, T. KATO, E. MORALISHVILI: Chromosome measurements in aged monozygotic twins. Hum. Hered. 21 (1971) 557 - 576

KOCH, G., U. GRÖPL, M. MEYER-ROBISCH, G. SCHWANITZ: E/G-Translokation bei Vater und Sohn. (Beitrag zur Frage der autosomalen Translokationen beim Menschen) S. 176 - 183. In: Anthropologie und Humangenetik. G. Fischer, Stuttgart, 1968

KOCH, G., M. MEYER-ROBISCH, G. SCHWANITZ: Papillarleistenbefunde im Zusammenhang mit Chromosomenstörungen. S. 129 - 134. In: W. Hirsch: Hautleisten und Krankheiten. Grosse Verlag, Berlin, 1969

KOSKE-WESTPHAL, Th., E. PASSARGE: Chromosomen in somatischen Zellen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Erbgefüge. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974

LUBS, H.A., F.H. RUDDLE: Applications of quantitative karyotypy to chromosome variation in 4400 consecutive newborns. In: Human population cytogenetics; ed: P.A. Jacobs. Pfizer Medical Monographs 5; Edinburgh University Press (1970) 119 - 142

LUBS, H.A., F.H. RUDDLE: Chromosome polymorphism in american negro and white populations. - Nature 233 (1971) 134 - 136

MADAN, K., M. BOBROW: Structural variation in chromosome no. 9. Ann. Génét. 17 (1974) 81 - 86

MAKINO, S., J. MURAMATO, S. TABATA: A survey of a familial transmission of an anomalous autosome in group 13 - 15. Chromosoma 18 (1966) 371 - 379

McKENZIE, W.H., H.A. LUBS: Human Q and C chromosomal variants: distribution and incidence. - Cytogenet. Cell Genet. 14 (1975) 97 - 115

MEIST, H.: Der clastogene Effekt von Trenimon[R] auf die Chromosomen in vitro von phänotypisch gesunden Personen mit morphologisch anomalem Karyotyp. Acta Genet. Med. Gemellol. (im Druck)

MIKELSAAR, A.-V.N., S.J. TOOR, M.E. KÄOSAAR: Human karyotype polymorphism. I. Routine and fluorescence microscopic investigation of chromosomes in a normal adult population. - Humangenetik 20 (1973) 89 - 101

MIKELSAAR, A.-V.N., M. VIIKMAA, S.J. TOOR, M.E. KÄOSAAR: Human karyotype polymorphism. II. The distribution of individuals according to the presence of brilliant bands in chromosomes 3, 4 and 13 in a normal adult population. Humangenetik 23 (1974) 59 - 63

MIKELSAAR, A.-V.N., M.E. KÄOSAAR, S.J. TOOR, M.H. VIIKMAA, T.A. TALVIK, J. LÄÄTS: Human karyotype polymorphism. III. Routine and fluorescence microscopic investigation of chromosomes in normal adults and mentally retarded children. Humangenetik 26 (1975) 1 - 23

MIKKELSEN, M.: Down's syndrome at young maternal age: cytogenetical and genealogical study of 81 families. Ann. Hum. Genet. (Lond.) 31 (1967) 51 - 69

MOORHEAD, P.S.: A closer look to chromosomal inversions. - Amer. J. Hum. Genet. 28 (1976) 294 - 296

MÖLLER, H.J., H.P. KLINGER, M. GLASSER: Chromosome polymorphism in a human newborn population. II. Potentials of polymorphic chromosome variants for characterizing the idiogram of an individual. Cygogenet. Cell Genet. 15 (1975) 239 - 255

MÖLLER, H.J., H.P. KLINGER: Chromosome polymorphism in a human newborn population. In: P.L. PEARSON u. K.R.LEWIS Ed.: Chromosomes today Bd. 5, John Wiley und Söhne, Jerusalem, 1975

NIELSEN, J., U. FRIEDRICH, A.B. HREIDARSSON, E. ZEUTHEN: Frequency of 9qh+ and risk of chromosome aberrations in the progeny of individuals with 9qh+. Humangenetik 21 (1974) 211 - 216

NIELSEN, J., U. FRIEDRICH, A.B. HREIDARSSON: Frequency and genetic effect of 1qh+. - Humangenetik 21 (1974) 193 - 196

Paris Conference 1971: Standardization in human cytogenetics. Birth defects: Original article series VIII, 7, 1972. The national foundation, New York

Paris Conference 1971; Supplement (1975): Standardization in human cytogenetics. Birth defects: Original article series XI, 9, 1975

PEARSON, P.L., J.P.M. GERAEDTS, A.G.J.M. VAN DER LINDEN: Human chromosome polymorphism. Symposia Medica Hoechst 6. Modern aspects of cytogenetics: Constitutive heterochromatin in man. - F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1973

POLANI, P.E., J.H. BRIGGS, C.E. FORD, C.M. CLARKE, J.M. BERG: A mongol girl with 46 chromosomes. - Lancet I (1960) 721

ROBINSON, J.A., K.E. BUCKTON, G. SPOWART, M.NEWTON, P.A. JACOBS, H.J. EVANS, R. HILL: The segregation of human chromosome polymorphisms. - Ann. Hum. Genet. (Lond.) 40 (1976) 113 - 121

ROTT, H.-D., G. SCHWANITZ, K.P. GROSSE, G. ALEXANDROW: C 11/D 13 translocation in four generations. - Humangenetik 14 (1972) 6 - 12

SANDS, V.: Short arm enlargements in acrocentric chromosomes. - Amer. J. Hum. Genet. 21 (1969) 293 - 298

SCHMID, W.: A familial chromosome abnormality associated with repeated abortions. - Cytogenetics 1 (1962) 199-204

SCHNEDL, W.: Unterschiedliche Fluoreszenz der beiden homologen Chromosomen Nr. 3 beim Menschen. - Humangenetik 12 (1971) 59 - 63

SCHNEDL, W.: Der Polymorphismus des menschlichen Chromosomensatzes - eine Möglichkeit für den Vaterschaftsnachweis. - Z. Rechtsmedizin 74 (1974) 17 - 23

SCHWANITZ, G., G. HARTWICH, J. BECKER: Nachweis der Proliferation von Spenderzellen nach Knochenmarkstransfusion durch Chromosomenanalyse. - Acta Genet. Med. Gemellol. 18 (1969) 125 - 141

SCHWINGER, E.: Markerchromosomen in der Vaterschaftsbegutachtung. Beiträge zur gerichtlichen Medizin 32 (1974) 163 - 166

SCHWINGER, E., H. WEHNER: Frequency of chromosomal fluorescence polymorphism in normal persons and in clinical patients with diagnosed chromosome aberrations. - Hum. Genet. 32 (1976)115-119

SELLES, W.D., K.M. MARIMUTHU, P.W. NEURATH: Variations in normal human chromosomes. - Humangenetik 22 (1974) 1-15

SOUDEK, D.: Chromosomal variants with normal phenotype in man. - J. Human Evolution 2 (1973) 341 - 355

STARKMAN, M.N., M.W. SHAW: Atypical acrocentric chromosomes in negro and caucasian mongols. - Amer. J. Hum. Genet. 19 (1967) 162 - 173

STERN, C.: Principles of human genetics. III. Aufl., W.H. Freeman und Co., San Francisco, 1973

SUMNER, A.T., H.J. Evans, R.A. BUCKLAND: New technique for distinguishing between human chromosomes. - Nature (Lond.) New Biol. 232 (1971) 31 - 32

SUMNER, A.T.: A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. - Exp. Cell Res. 75 (1972) 304 - 306

SUTHERLAND, G.R., A.J. GARDINER, R.F. CARTER: Familial pericentric inversion of chromosome 19, inv (19) (p 13 q 13) with a note on genetic counselling of pericentric inversion carriers. - Clin. Genet. 10 (1976) 54 - 59

TJIO, J.H., A. LEVAN: The chromosome number of man. - Hereditas 42 (1958) 259 - 268

TJIO, J.H., T.T. PUCK, A. ROBINSON: The human chromosomal satellites in normal persons and in two patients with Marfan's syndrome. - Proc. Natl. Acad. Sci. 46 (1960) 532 - 539

TOOR, S.J., M.E. KÄOSAAR, A.-V. MIKELSAAR: 1 q+ variants in a normal adult population (one with a pericentric inversion). - Humangenetik 24 (1974) 217 - 220

WALD, N., J.H. TURNER: Autosomal inactivation and secondary constrictions. - Lancet I (1964) 169 - 170

WALZER, S., G. BREAK, P.S. GERALD: A chromosome survey of 2400 normal newborn infants. - J. Pediat. 74 (1969) 438 - 448

WOLF, U., H. BAITSCH, W. KÖNZER, H. REINWEIN: Familiäres Auftreten eines anomalen D-Chromosoms. - Cytogenetics 3 (1964) 112 - 123

YUNIS, J.J., R.J. GORLIN: Chromosomal study in patients with cysts of the jaw, multiple nevoid basal cell carcinomata and a bifid rib syndrome. Chromosoma 14 (1963) 146 - 153

ZANKL, H., K.D. ZANG: Structural variability of the normal human karyotype. - Humangenetik 13 (1971) 160 - 162

ZANKL, H.: Untersuchungen zur Häufigkeit und Bedeutung chromosomaler Polymorphismen des menschlichen Karyotyps. Diss. München, 1974

COURT BROWN, W.M., P.G. SMITH: zit. aus: Brit. med. Bull. 25 (1969) 74

VAN DYKE, D.L., C.G. PALMER, W.E. NANCE: Chromosome polymorphism and twin zygosity. - Amer. J. Hum.Genet. 26 (1974) 88 A

GOSDEN, J.R., A.R. MITCHELL, R.A. BUCKLAND, R.P. CLAYTON, H.J.EVANS: The location of four human Satellite DNAs on human chromosomes. - Cytogenet. Cell Genet. 14 (1975) 168 - 169

JACOBS, P.A.: The inheritance of randomly ascertained chromosome abnormalities. - In: Human population cytogenetics; 5 Edinburgh University Press (1970) 89 - 102

Tabelle 1: Häufigkeiten der einzelnen Polymorphismen
(Technik: Orcein, Giemsa, Fluoreszenz) Angaben in %

	Einzelchromosomen																	
	1q12	3cen	4q	9q12	13p	13s	14p	14s	15p	15s	16q11	16qh+	17ph+	21p	21s	22p	22s	y
	1,7	38,3	1,9	1,3	1,4	1,0	0,3	0,9	1,4	1,6	2,4	0,02	0,4	0,3	1,7	1,3	2,4	5,9
Anzahl der untersuchten Personen	4030	81	81	4030	624	624	624	624	624	624	4030	4030	4030	624	624	624	624	2264

	Chromosomengruppen			
	Dp	Ds	Gp	Gs
	0,4	0,5	0,4	1,0
Anzahl der untersuchten Personen	4030	4030	4030	4030

Tabelle 2: Anzahl der Varianten beim einzelnen Probanden (Orcein- und Fluoreszenztechnik)

Varianten pro Person	Orcein: beobachtete Häufigkeit (Prozentanteil in Klammern)	Orcein: erwartete Häufigkeit	Varianten pro Person	Fluoreszenz: beobachtete Häufigkeit (Prozentanteil in Klammern)	Fluoreszenz: erwartete Häufigkeit
0	3395 (84,2 %)	3298,7	0	29 (35,8 %)	22,7
1	511 (12,7 %)	660,6	1	18 (22,2 %)	28,9
2	96 (2,4 %)	66,1	2	23 (28,4 %)	18,4
3	20 (0,5 %)	4,4	3	6 (7,4 %)	7,8
4	5 (0,12%)	0,2	4	4 (4,9 %)	2,5
5	2 (0,04%)	0,009	5	1 (1,2 %)	0,6
6	- -	0,0003	6	- -	0,1
7	1 (0,02%)	0,00001	7	- -	0,02

Anzahl der untersuchten Personen:	4030	Anzahl der untersuchten Personen:	81
Gesamtzahl der Personen mit Autosomenvarianten:	635 = 15,8 %	Gesamtzahl der Personen mit Autosomenvarianten:	52 = 64,2 %

Tabelle 3: Fluoreszenzintensität variabler Abschnitte
(Definition Pariser Nomenklatur, Ergänzung 1975)
Anzahl der Probanden: N = 81

Chromosomen-abschnitt		Fluoreszenzintensität Stufe 1	2	3	4	5	% Stufe 5 (bez. auf 162 Chr.)
3 cen		0	1	51	48	62	38,3
4 q		0	1	130	27	3	1,9
13	P	0	39	39	57	27	16,6
	s	9	124	18	8	1	0,6
14	p	1	154	6	0	0	
	s	3	139	13	1	4	2,5
15	p	0	154	4	4	0	
	s	3	139	11	5	3	1,9
21	p	1	150	10	0	0	
	s	3	134	16	6	2	1,2
22	p	0	145	14	3	0	
	s	0	134	17	6	3	1,9
Y		Anteil des Abschnittes mit Stufe 5 (N = 45)					
		10%	33%	40%	50%	66%	
Zahl der Probanden		1	12	7	23	2	

Tabelle 4: Y-Chromosomen-Auswertung
N = 2264 Personen

Varianten insgesamt		Typ der Variante					
		Yq+	Yq-	Yp+	Y+Sat.	Yp+ u.q+	Yr
133 =	N	117	10	2	2	1	1
5,9 %	Anteil in %	88,0	7,5	1,5	1,5	0,8	0,8

Tabelle 5: Fluoreszenzvarianten der Chromosomen 3 und 4
N = 81 Personen

Chromosom	Fluoreszenz d. Intensitätsstufe	
	5	4 + 5
3	62 (38,3 %)	110 (67,9 %)
4	3 (1,9 %)	30 (18,6 %)

Tabelle 6: Varianten bei Orcein- und Giemsa-Technik
N = 4030

Variante		N		Häufigkeit pro Chromosom		Variantentyp in seiner Häufigkeit	
1q12			135		1,7	q12+ (q12 verdopp. q12-	99,3 % 3,7 %) 0,7 %
9q12			102		1,3	q12+ q12-	97,1 % 2,9 %
16q			197		2,4	q11+ q11- qh+	98,5 % 0,5 % 1,0 %
17ph+			35		0,4		
Fh+			2		0,02		
D	p	224	91	0,9	0,4	p+ p-	96,7 % 3,3 %
	s		128		0,5	s+ ss	98,4 % 1,6 %
	verl. Satell. Fäden		5		0,02		
G	p	216	57	1,4	0,4	p+ p-	91,2 % 8,8 %
	s		156		1,0	s+ ss	99,4 % 0,6 %
	verl. Satell. Fäden		3		0,02		

Tabelle 7: Variantenaufteilung innerhalb der Gruppen D und G (Giemsa-Technik) N = 624

Variante	D (N = 82)			G (N = 71)	
	13	14	15	21	22
p+	17	3	18	1	15
p-	-	1	-	3	1
s+	12	11	20	21	30
Σ	29	15	38	25	46
Anteil in %	35,4	18,3	46,3	35,2	64,8

Tabelle 8: Vergleich der Variantenhäufigkeit bei einer Gruppe von Normalpersonen und bei 13 Gruppen klinisch belasteter Probanden

Probandengruppe		N	Personen mit autosomen Varianten	1q12	9q12	Dp	Ds	D+verl. S.F.	16q11+	16qh+	17ph+	Fh+	Gp	Gs	G+verl. S.F.
Normalpersonen	♂	125	30 (24,0 %)	7	9	4	10		10				3	7	
	♀	98	19 (19,4 %)	8	1	3	8		5				2	5	
	⚥	223	49 (22,0 %)	15	10	7	18		15				5	12	
Trisomie 21	♂	266	31 (11,7 %)	4	2	2	3		10		3		6	8	
	♀	211	33 (15,6 %)	4	4	4	5	1	7			1	3	7	
	⚥	477	64 (13,4 %)	8	6	6	8	1	17		3	1	9	15	
Eltern von Kd. mit Tris. 21		163	26 (16,0 %)	6	1	3	2		6		1	1	3	3	
and.autos. Trisomien	♂	12	2						1					1	
	♀	41	6	1			1		3					1	
	⚥	53	8 (15,1 %)	1			1		4					2	
gonos.Aneupl.	♂	90	22 (24,4 %)	2	2		7		5		1		2	9	
	♀	48	9 (18,8 %)	1	4	1			2	1				2	
	⚥	138	31 (22,5 %)	3	6	1	7		7	1	1		2	11	
Intersexual. + Genitalmißbild.		114	16 (14,0 %)	2	1	4	3		5		1			4	
Strukturstörungen unbal.	♂	38	8 (21,1 %)	1	3		2		2				1	2	
	♀	54	20 (37,0 %)	5	3	2	6		4				1	3	
	⚥	92	28 (30,4 %)	6	6	2	8		6				2	5	
Strukturstörungen bal.	♂	20	8	2	2		2		2				1	2	
	♀	28	10	4		2	3		1					1	
	⚥	48	18 (37,5 %)	6	2	2	5		3				1	3	
Strukturstör. +Aneuploidie		29	9 (31,0 %)	3	4	2	3		2					1	
Mosaike		77	10 (13,0 %)	3	4	3	2		5				1	1	
multiple Mißbildungen	♂	548	83 (15,2 %)	8	15	11	4		30	1	6		8	16	
	♀	437	67 (15,3 %)	11	8	5	11		17		5		8	10	1
	⚥	985	150 (15,2 %)	19	23	16	15		47	1	11		16	26	1
Eltern v. Kd. m.mult. Mißbild.		235	49 (20,9 %)	8	6	5	9		11				7	12	
Ehepaare m. Aborten		306	65 (21,2 %)	16	8	6	14	1	22		4		3	9	
Pathol. KM		101	3 (3.0 %)				1					1	1	1	

Tabelle 9: Interchromosomale Aberrationsverteilung (N = 856)
(Bezugsgröße %)

Chromosom Nr.	Beobachtungs-wert	Erwartungs-wert	Chromosom Nr.	Beobachtungs-wert	Erwartungs-wert
1	8,18	8,44	13	3,97	3,74
2	6,89	8,02	14	3,15	3,56
3	6,78	6,83	15	3,39	3,46
4	5,37	6,30	16	3,86	3,36
5	7,13	6,08	17	3,27	3,25
6	7,01	5,90	18	3,04	2,93
7	4,56	5,36	19	1,99	2,67
8	3,85	4,93	20	1,64	2,56
9	8,88	4,78	21	0,82	1,90
10	5,84	4,59	22	1,40	2,04
11	1,87	4,61	Y	3,15	2,15
12	3,27	4,66	X	2,57	5,12

Tabelle 10: Intrachromosomale Verteilung der Aberrations-maxima auf Regionen und Bänder (Pariser Nomenklatur)

Chromosom Nr.	Region mit Aberr. Max.	Anzahl der Aberrationen	Bänder mit Aberrationsmax.
1	p3	19	p32
	p2	13	p22
	q2	12	
2	p2	15	
	p1	14	p13
	q3	11	
3	p2	28	p21
	q2	17	
4	q2	14	
	q3	15	q31
5	p1	14	
	q1	19	
	q3	22	q31
6	p2	16	p21
	q2	22	
7	q2	12	q22
	q3	12	
8	q1	11	
	q2	17	q22
9	q1	52	q11
			q12
10	p1	12	
	q2	35	q22
			q24
12	q1	13	
13	q1	17	q14
14	q2	14	
15	q2	19	
16	p1	13	
	q2	11	
17	q2	21	q21
18	q2	12	
Y	q1	25	q12

ISBN: 3-921222-24-9